

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 501/36

(45) 공고일자 1988년09월 19일  
(11) 공고번호 특1988-0001816

(21) 출원번호	특1982-0005174	(65) 공개번호	특1984-0002407
(22) 출원일자	1982년11월 16일	(43) 공개일자	1984년07월02일
(30) 우선권주장	21385 1981년11월 16일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	소시에떼 아노님 사노피 장 루이 드라퀴 프랑스공화국 파리 75008 아베뉴 조르즈 브 40		
(72) 발명자	베르나르 라브외 프랑스공화국 몽베리에 34100 퀴 뵈엘뤼아르 22 알리 샬리 프랑스공화국 땡-글뤼-뒤-뤼웁 34980 퀴 드 바레느		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

심사관 : 이병현 (책자공보 제1450호)

(54) 세팔로스포린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

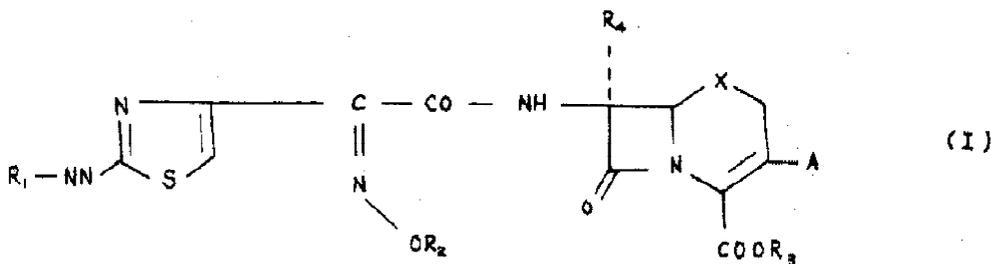
세팔로스포린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 특히 유익한 의학적 성질을 나타내는 새로운 화학적 생산물인 세팔로스포린 유도체의 제법에 관한 것이다.

더욱 구체적으로, 본 발명은 피리디늄 티오메틸기에 의하여 3위가 치환된 신규의 세팔로스포린의 제법에 관한 것이다.

벨기에 특허 제866038호에 하기 일반식(I)을 갖는 세팔로스포린의 일련의 솔폭시드류 및 솔폰류가 기재 되어 있다.

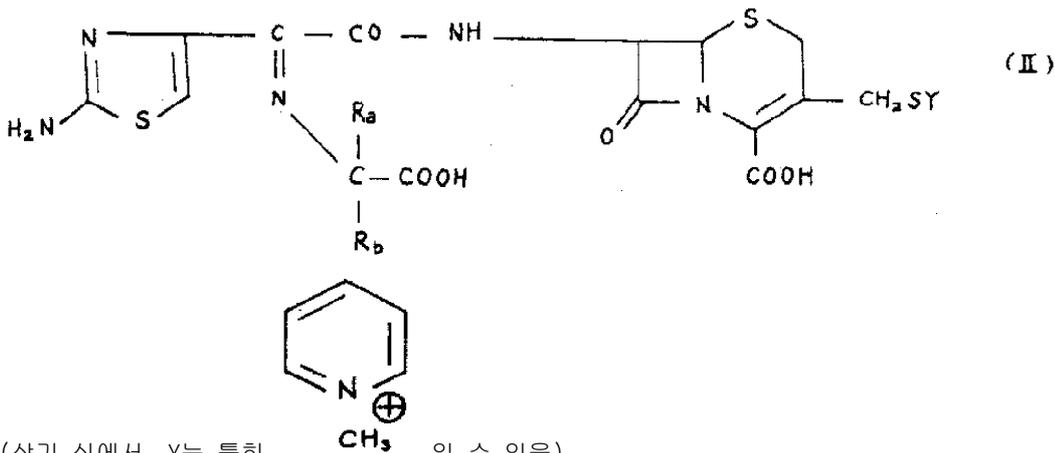


(상기식에서, X=S0, S0<sub>2</sub>임).

A로 표시된 기들 중에서, 본 특허에서는 특히, R<sub>5</sub>가 임의로 치환된 피리딜인 CH<sub>2</sub>SR<sub>5</sub>를 뜻한다.

식(I)의 세팔로스포린은 일반적으로 그람 양성 및 그람 음성균에 대하여 매우 강력한 박테리아 활성을 가지며 페니실리나제를 생산하는 스태필로코키(staphylococci)에 대하여 매우 유효한 것으로 추측된다.

또한, 서독 특허출원 제2921332호에 하기 일반식(II)의 세팔로스포린 족이 기재되어 있다 :



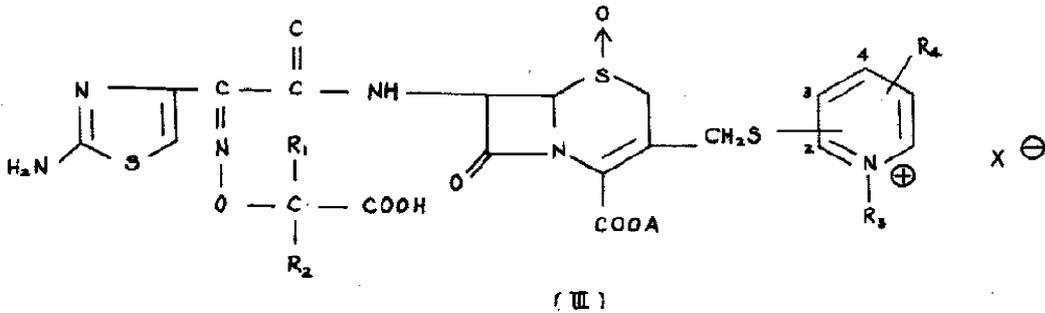
(상기 식에서, Y는 특히 일 수 있음).

이들 세팔로스포린은 광범위한 스펙트럼의 항생물질로서 존재한다.

본 발명의 목적은 상술한 특허의 화합물과는 매우 다른 박테리알프로파일을 갖는 신규한 세팔로스포린을 생산하는 것이다.

사실상, 본 발명의 화합물은 β-락타마아제 생산균을 포함한 엔테로 박테리아에 대한 현저한 활성을 갖는데, 슈도모나스에 대해서는 양호한 활성을 가지며 스태필로코키에 대해서는 활성이 약하다.

수득된 신규의 세팔로스포린은 하기 일반식(III)을 갖는다:



상기식에서, -R<sub>1</sub>은 수소 또는 메틸기를 나타내고, R<sub>2</sub>는 메틸기를 나타내거나, 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 둘다가 1, 3-프로필렌기를 나타내고, -R<sub>3</sub>는 저급알킬기, 저급알케닐기 또는 저급알키닐기 또는 CH<sub>2</sub>COOR<sub>3</sub>기 (R<sub>3</sub>는 저급알킬기를 나타냄)를 나타내고, -R<sub>4</sub>는 피리딘 환의 자유 위치를 차지하는 H 또는 OH, 티오메틸기의 황원자는 피리딘 환의 질소의 오르토 또는 파라 위치에 결합되고, -A는 수소, 양이온 또는 쉽게 가수분해될 수 있거나 대사적으로 불안정하며 약학적으로 허용가능한 에스테르 또는 헤미아세탈을 나타내고, 그리고 -X는 클로라이드, 브로마이드, 아세테이트, 트리플루오로 아세테이트, 포르메이트...와 같은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로 부터 유도된 음이온을 나타낸다.

어떤 일정한 조건하, 세평환에 의하여 운반된 카르복실산의 관능기에 의하여 4차 암모늄을 염류화할 수 있다.

이 경우, X는 존재하지 않는다. 이들 분자내 염은 본 발명의 중요한 부분을 형성한다.

본 출원에서 : -"저급알킬"은 4이하의 탄소원자수를 갖는 포화 지방족 탄화수소의 기를 나타낸다.

-"저급알케닐"은 이중 결합을 나타내며 탄소원자수 4이하의 지방족 탄화수소를 나타낸다.

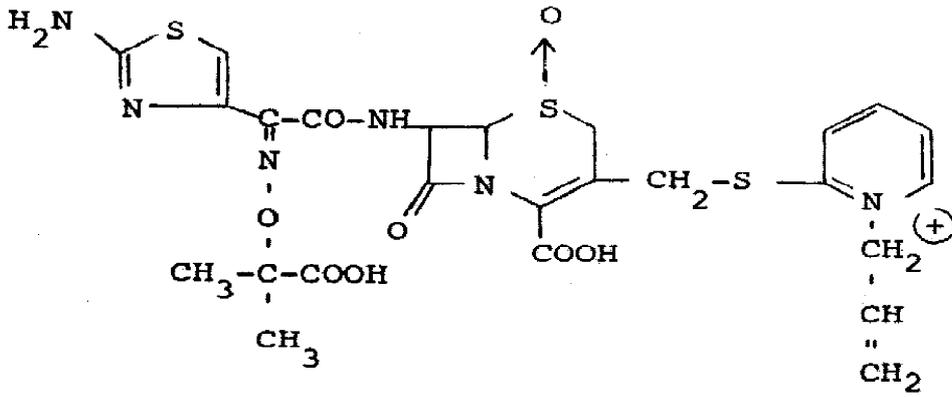
-"저급알키닐"은 삼중 결합을 나타내며 탄소원자수 4이하의 지방족 탄화수소를 나타낸다.

-"양이온"은 알칼리 또는 알칼리토류이온, 바람직하게는 나트륨, 칼륨 또는 이온류 또는 에틸렌-디아민, 에탄올아민, 트로메타민과 같은 약학적으로 무독한 유기아민 및 이렇게 형성된 부가염의 양성자 첨가에 의하여 생성된 "암모늄"유도체를 나타낸다.

-쉽게 가수분해될 수 있거나 쉽게 변화될 수 있으며 약학적으로 무독한 헤미아세탈의 에스테르는 프탈리달, 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸, 1-(에톡시카르보닐옥시)에틸, 아세토닐, α-메톡시 α-카르보메톡시메틸, 카르보메톡시메틸, 카르보에톡시메틸과 같은 기를 나타낸다.

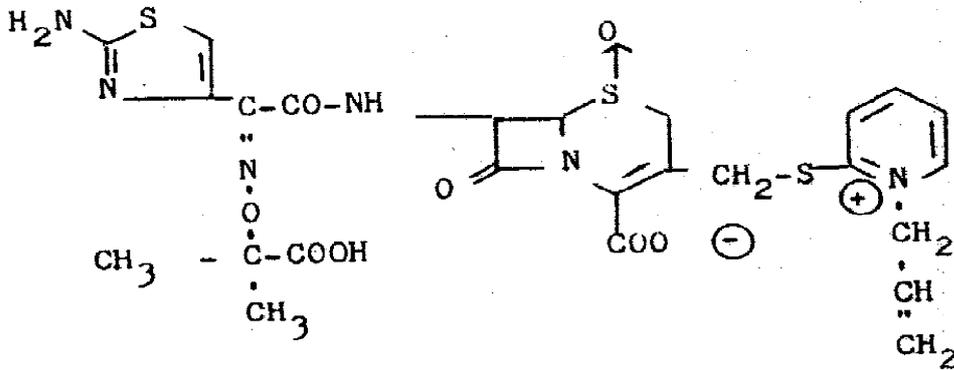
본 발명은 특히 하기에서 선택된 식(III)의 화합물에 관한 것이다 :

-하기식의 7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이 미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오에틸)3-세팔4-카르복실산S-옥시드-1의 syn이성체의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 4차 염 :



-및 상기 염의 하나 이상의 카르복실기의 염류화, 에스테르화 또는 헤미아세탈화 및 상기 염의 아민기의 가능한 염류화에 의하여 수득된 생성물.

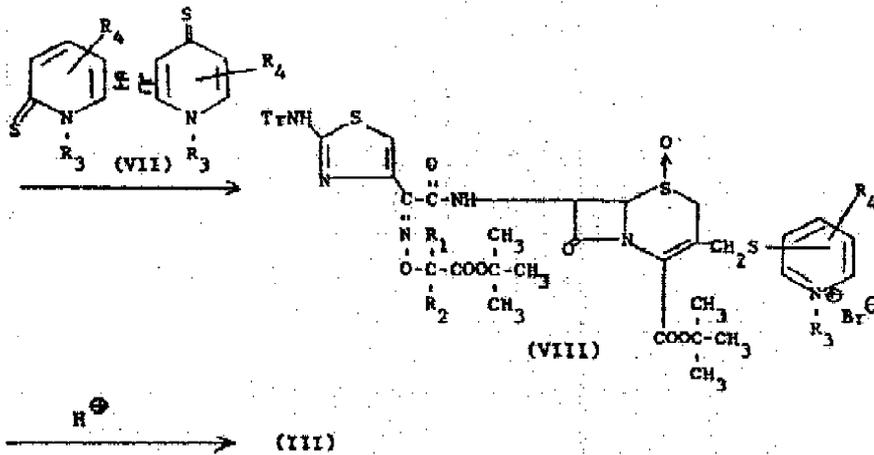
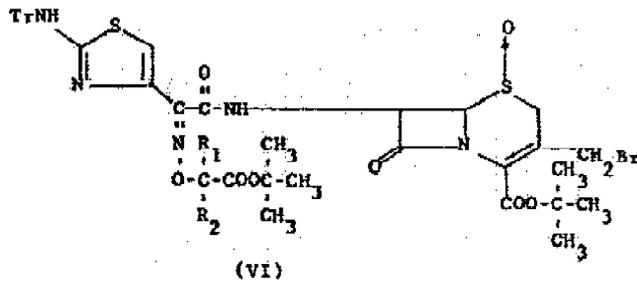
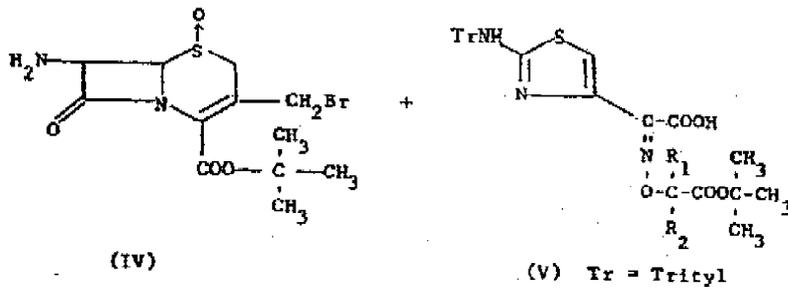
-및 하기식을 갖는 상술한 산의 syn이성체의 4차 분자내 염 ;



-및 상기 분자내염의 산관능기의 염류화 또는 에스테르화 또는 헤미아세탈화 및 상기 염의 아민관능기의 가능한 염류화에 의하여 수득된 생성물.

본 발명은 특히 트리플루오로 아세테이트 7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트 아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실레이트S-옥시드-1-의 syn이성체, 또는 상기 산의 염산염 브로마이드 또는 상기 산의 염산염의 클로라이드에 관한 것이다.

본 발명은 또한 하기식(III)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.



첫번째 단계는 t-부틸7-아미노3-브로모메틸3-세판카르복실레이트S-옥시드-1(IV)를 산(V)으로 아실화하는 것으로 이루어진다. 아실화 반응을 행하기 전에, 연속해서 제거하기 용이한 보호기에 의하여 산(V)의 아미노기를 치환하는 것이 바람직하다. 보통 유기 합성에 사용된 기들은 아민, 특히 트리틸기의 보호에 사용될 수 있다. 아실화 반응을 행하기 위하여, 바람직하게는 카르보디이미드, 일반적으로 디시클로헥실 카르보디이미드의 도움으로 무수물로 변형시킴으로써 화합물(V)의 카르복실기의 활성화를 행할 필요가 있다.

활성화 반응은 0-50°C의 온도, 바람직하게는 주위온도에서 테트라히드로푸란과 같은 적절한 유기 용매중에서 수행된다. 활성화 반응은 1-히드록시벤조트리아졸과 같은 수산화 유도체를 가함으로써 행할 수 있다.

형성된 디시클로헥실우레아를 여거함으로써 수득된 아실화제 용액을 디메틸포름아미드와 같은 비양자성극성 용매중의 화합물(IV)의 용액에 가한다. 이 두가지 시약의 첨가는 반대 순서로 수행될 수 있다.

질소에 치환체 R<sub>3</sub>를 가지며 R<sub>4</sub>에 의하여 치환되어도 무방한 피리딘2-티온 또는 피리딘4-티온(VII)을 화합물(VI)에 작용시킴으로써 화합물(VIII)이 4차 암모늄의 브로마이드 형태로 수득된다.

반응은 0~50°C의 온도, 바람직하게는 주위 온도에서 디메틸포름아미드 또는 N, N-디메틸아세트아미드와 같은 적절한 비양자성 극성 용매중에서 수행된다.

생성물(VIII)은 이소프로필 에테르와 같은 약간 가용성인 용매를 가하여 침전시킨 다음 종래의 방법 특히 실리카겔상의 크로마토그래피로 정제함으로써 분리된다.

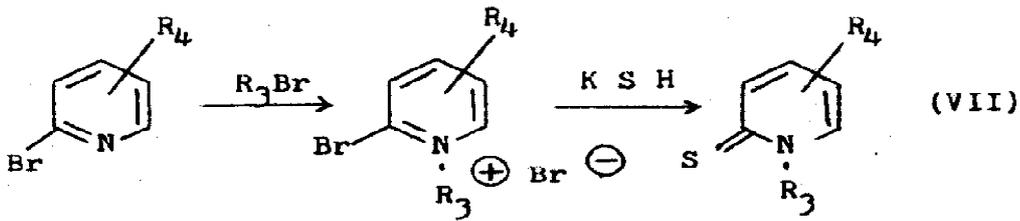
브롬화 유도체(IV)로부터 화합물(VIII)로의 일련의 반응도 역순서로 수행될 수 있는데 ; 티온(VII)에 의한 브롬화 유도체(VI)의 치환 다음에 산(V)에 의한 질소의 아실화를 행한다.

최종적으로, 화합물(III)에 도달하기 위하여, 아민상의 보호기 및 카르복실 기는 공지의 방법, 특히, 포름산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산을 사용함으로써 산매질 중에서 가수분해시키

는 것과 같은 공지의 방법에 의하여 동시에 제거될 수 있다.

본 방법에서 사용된 원료 물질에 관한한, 화합물(IV) 및 화합물(V)뿐 아니라 아미노기가 보호기에 의하여 방해된 그들의 유도체가 공지이다.

피리딘 티온류(VII)는 하기 반응도에 따라 상응하는 브로모 피리딘류로부터 제조될 수 있다.

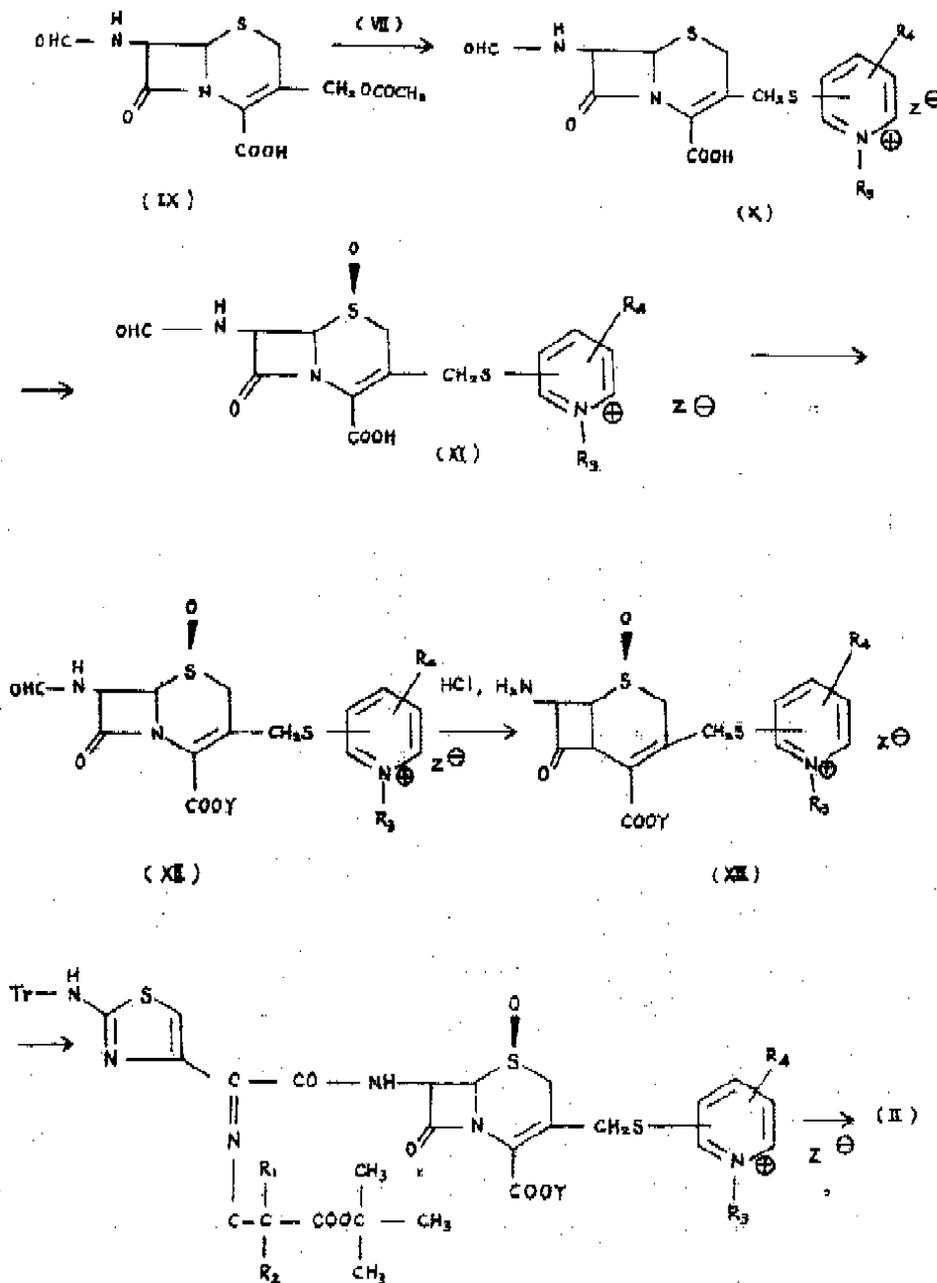


피리딘2-티온류를 얻기 위한 이 반응도는 4-브로모피리딘류로부터 피리딘4-티온류의 제조에 사용된다.

첫번째 단계는 치환될 수 있는 브로모피리딘을 브로마이드 R<sub>3</sub>Br을 작용시킴으로써 4차화시키는 것으로 이루어진다. 이 조작은 때때로 환류시키기 위하여 시약을 가열하는 것으로 이루어진다.

이와 같이 수득된 4차 유도체에 대하여 황화수소 칼륨 수용액을 작용시키면 피리딘티온(VII)이 생성된다.

본 발명에 따른 화합물(III)은 또한 하기 반응도에 따라 7-포르밀아미노 세팔로스포란 산으로 부터 제조될 수 있다 :



Tr-트립토펬 (XIV)

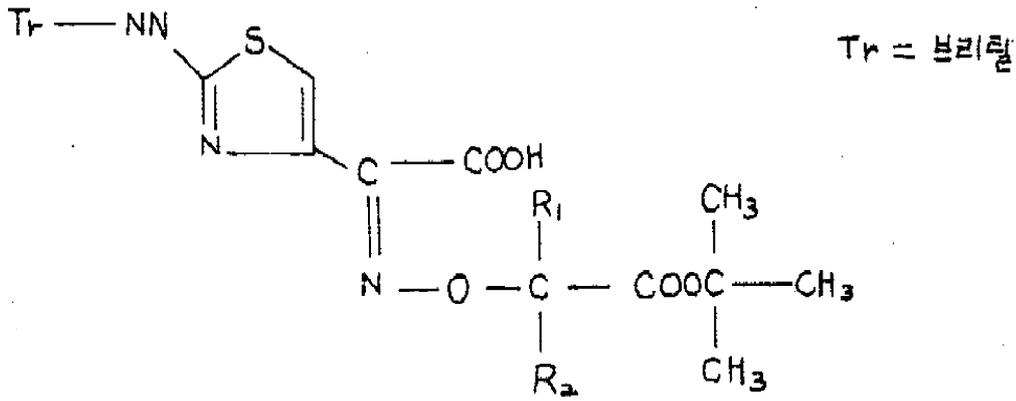
Z-무기음이온

첫번째 단계는 피리딘 티온(VII)을 7-포르밀아미노 세팔로스포람산(IX) 또는 바람직하게는 그의 알칼리 염에 작용시키는 것이다. 그런다음, 40~80°C의 온도에서 요오드화나트륨 존재하 수용액중에서 조작을 행한다. 그런다음, 생성물(X)은 요오드화 피리디늄 및 가능하게는 알칼리성 염의 형태로 분리된다.

다음 단계를 위해서는, 카르복실산 관능부가 염산과 같은 산의 작용에 의하여 방출된 다음, 바람직하게는 안정성을 위하여, 요오드화 피리디늄이 이온 교환 칼럼을 통함으로써 염산염의 형태의 염화물로 전환된다.

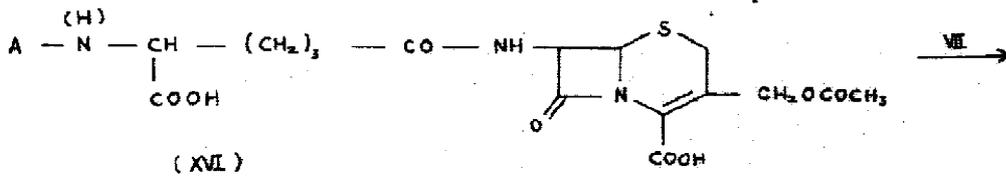
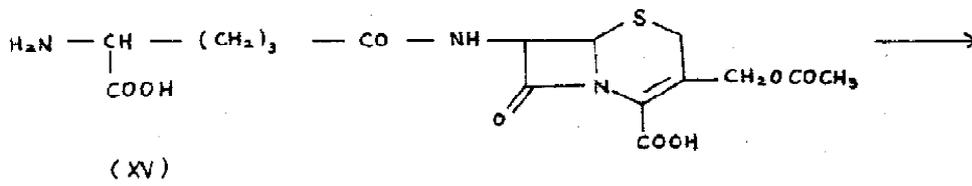
그런다음, 생성물(X)은 과산화 수소 또는 메타클로로과벤조산과 같은 과산의 작용에 의하여 상응하는 술폭시드(XI)로 전환된다. 그런다음, 술폭시드(XI)는 Y가 디페닐메틸, 터시오부틸 또는 트리메틸실릴기와 같이 계속하여 용이하게 제거될 수 있는 기를 나타내는 에스테르(XII)로 전환된다.

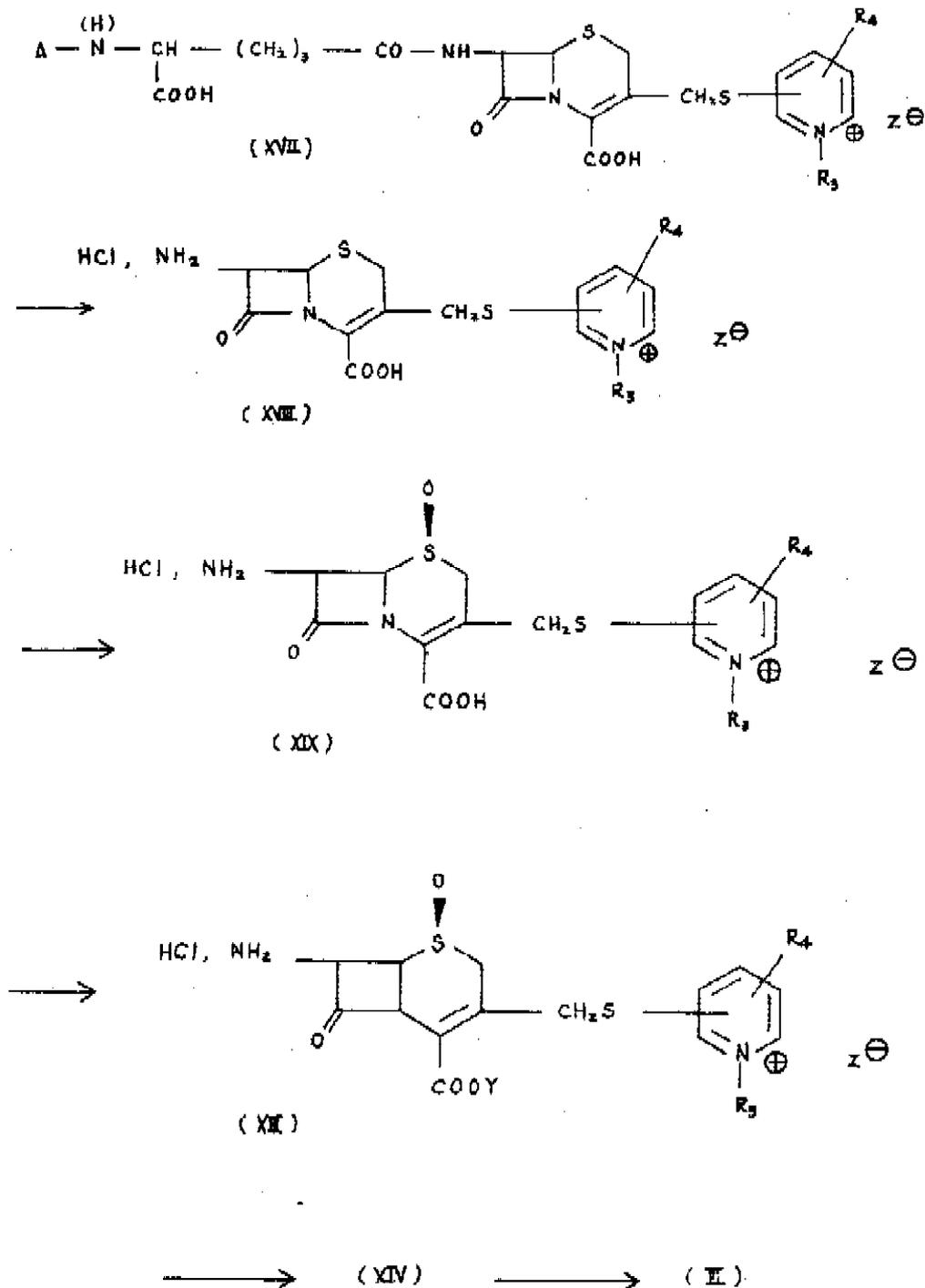
화합물(XII)는, 예를 들어, 메탄올중에서 염화티오닐의 작용에 의하여 아미노 질소상에서 탈포르밀화된다. 7-아미노 화합물은 염산염(XIII)의 형태로 분리된다. 후자는 하기산의 염화물을 사용하여 질소상에 아실화된다:



아실화 반응은 디메틸아닐린 존재하 염화메틸렌과 같은 용매중에서 수행된다. 이런식으로, 보호된 세팔로스포린(XIV)이 수득되는데, 강한 산 매질로 처리함으로써 본 발명에 따른 화합물(III)에 이른다. 특히, 염산-포름산 혼합물, 또는 트리플루오로아세트산이 탈보호에 사용될 수 있다 :

화합물(III)은 또한 하기 반응도에 따라 세팔로스포린 C로부터 제조될 수 있다.





첫번째 단계는 공지의 방법에 따라 보호기A에 의하여 세팔로스포린 C의 제 1차 아민기능을 저지하는 것이다.

사용될 수 있는 보호기들 중에서, 프탈리딜기 또는 에톡시카르보닐기를 들수 있다. 화합물(XVI)로부터, 피리딘 티온(VII)의 작용에 의하여 4차 암모늄(XVII)이 취득된다. 출발물질의 카르복실 기능을 염류화 하기 위하여 요오드화나트륨 및 중탄산나트륨 존재하 수용액 중에서 수행한다.

그런다음, 아실사슬을 화합물(XVII)로부터 잘라낸다.

예를 들어 트리메틸실릴 에스테르의 형성에 의하여 화합물(XVII)의 카르복실 기능을 저지한 후, 아실사슬의 절단이 메탄올 또는 디올(예, 2,3-부탄디올)과 같은 알코올중에서 오염화 인의 작용에 의하여 수행된다. 이와 같은 방법으로, 화합물(XVIII)이 1차 아민 및 피리디늄 클로라이드( $X^{\ominus}=Cl^{\ominus}$ )의 염산염의 형태로 분리된다.

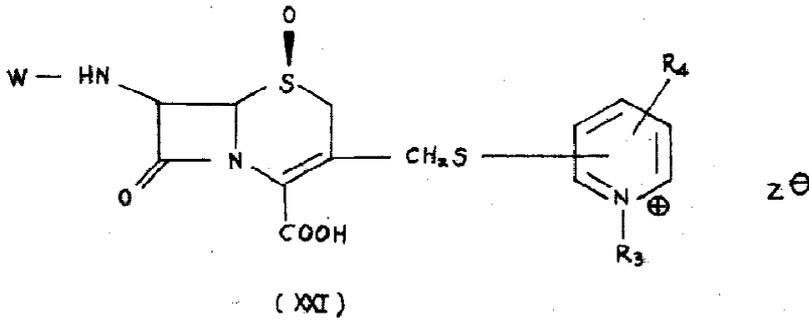
화합물(XVIII)은 산매질중에서 메타클로로과벤조산과 같은 유기과산의 작용에 의하여 상응하는 술폰사이드 유도체(XIX)로 전환된다.

산(XIX)은 디페닐메틸 또는 t-부틸기와 같은 불안정한 기에 의하여 에스테르화되어 에스테르(XX)로

되거나 또는 트리메틸실릴기에 의하여 보호된다.

화합물(XIII)로부터, 상술한 바와 같이 2단계에서 화합물(III)에 이른다.

화합물XII, XIII 및 XIX는 신규이며, 본 발명의 방법의 중요한 중간물질을 이룬다. 이들은 하기 일반 식으로 나타내질 수 있다:



상기 식에서, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 Z는 전기 정의한 바와 같으며, U는 수소 또는 가수 분해 또는 가수소 분해에 의하여 제거되기 쉬운 기를 나타내고 그리고 W는 수소 또는 포밀기를 나타낸다. 상술한 화합물(XXI)뿐 아니라 그의 산부가염 또는 가능한 무기염도 본 발명의 또 다른 면을 이룬다.

U, R<sub>4</sub> 및 W가 수소이며 R<sub>3</sub>가 알릴이고 Z가 염소인 식(XXI)의 화합물 및 그의 염산염 뿐 아니라 U 및 R<sub>4</sub>가 수소이고 W가 포밀이고 R<sub>3</sub>가 알릴이며 Z가 염소인 화합물(XXI)가 바람직한 중간물질 화합물이다.

A가 H이외의 것인 본 발명의 화합물(III)은 본래 공지의 반응에 의하여 A가 H인 화합물(III)로 부터 수득된다.

이런식으로, 무기염류는 수산화칼륨 또는 나트륨 또는 중탄산나트륨 같은 무기염기를 A=H인 화합물 (III)에 등몰량으로 작용시킴으로써 수득된다. 반응은 물 또는 에탄올과 같은 용매중에서 수행되며, 수득된염은 용매의 증발에 의하여 분리된다. 유기 염기의 염은 단일 용매 또는 적절한 용매 혼합물 중의 산(III, A=H)의 용액에 동몰량의 유기염기를 작용시킴으로써 수득된다. 이 염은 에테르로 침전 시킴으로써 분리된다.

이 에스테르류는 공지의 에스테르화에 의하여 수득되는데, 예를 들어, 산의 나트륨 염과 같은 염에 할로겐 유도체를 작용시키는 방법이 유리하게 사용될 수 있다. 반응은 바람직하게도 출발물질인 산 유도체를 용해시킬 수 있는 용매, 예를 들어 디메틸포름아미드 중에서 수행될 것이다.

신 및 안티형 이성체는 시약들을 적절히 선택함으로써 수득된다.

하기의 실시예들은 본 발명의 범위를 더 쉽게 이해할 수 있게 할 것이다.

보통 이족의 화합물에서와 같이, 본 발명에 따른 생성물은 명확한 용점을 나타내지 않으나, 단지 이 들을 특징지을수 없는 분해점만을 명확히 나타낸다.

그러므로, 이 물질은 내부 표준으로서 핵사메틸디실록산을 사용하여 60MHz에서 기록된 NMR스펙트럼 에 의하여 특징 지워 질 것이다.

하기의 약자가 사용된다 :

- |                   |                |
|-------------------|----------------|
| -S: 단일선           | -O=O: 이중의 이중선, |
| -O: 이중선           | -S.e.: 확대된 단일선 |
| -T: 삼중선           | -M: 다중선        |
| -Q: 사중선           | -AB: 시스템 AB    |
| -J: 커플링 상수를 나타낸다. |                |

더구나, 각 경우에 있어서 원소미분석을 행하며 표시된 구조식과 일치한다.

[실시예 1]

트리플루오로 아세트아이드

7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오 티오메틸)3-세펩4-카복실레이트S-옥시드-1, 신 이성체(CM 40874)

(III) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>; R<sub>4</sub>=H; A=H; X=CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>.

a) N-알릴피리딘2-티온

5g의 2-브로모피리딘 및 4.2g의 알릴 브로마이드의 혼합물을 70°C까지 2시간 30분동안 가열한다. 10ml의 아세톤을 가하고 N-알릴2-브로모피리디늄 브로마이드의 결정을 배수시켜 아세톤 그 다음 에 테르로 세척하여 건조시킨다.

페넨프탈레인이 탈색될때 까지 40ml물 중의 2.6g의 수산화칼륨 용액중에 황화된 수소의 기류를 거품

이 일게함으로써 수황화 칼륨 용액을 제조한다. 상기에서 수득된 2g의 생성물을 가한 다음 혼합물을 20°C에서 15분간 교반시키고 50ml의 염화메틸렌으로 3회 추출한다. 용액을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 용매를 증발 건조시킨다. 1g의 N-알릴피리딘2-티온이 황색 유상물의 형태로 수득된다.

b) 4-t-부틸7-[2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-브로모메틸3-세펩 카르복실레이트S-옥시드-1, 신 이성체

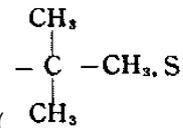
(VI) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>

4-t-부틸7-아미노3-브로모메틸3-세펩 카르복실레이트S-옥시드-1의 히드록로라이드 5g을 90ml의 염화메틸렌에 녹인 용매에 1.72ml의 트리에틸아민, 7.57g의 2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트산, 2.84g의 디시클로헥실카르보디이미드 및 0.1g의 히드록시벤조트리아졸을 가한다. 혼합물을 주위 온도에서 15시간 동안 교반시킨 다음, 형성된 디시클로헥실우레아를 여과한다.

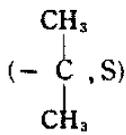
용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카겔컬럼(250g)으로 크로마토그래피한다. 헥산-에틸아세테이트 50-50(V/V) 혼합물로 용출함으로써 소기의 생성물 4.3g이 수득된다.

NMR 스펙트럼(듀테륨 디메틸술폰스드 중의 용액에서)

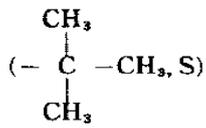
8.70ppm(NH-Trit, S)에서 1H-8.07ppm(NH-CO, D, J=9Hz)에서 1H-7.25ppm(H Trit, S)에서 15H-6.72ppm(H티아졸, S)에서 1H-5.88ppm(H<sub>7</sub>, D중 D, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=4Hz)에서 1H-4.96ppm(H<sub>6</sub>, D, J=4Hz)에서 1H-



4.50ppm(CH<sub>2</sub>, Br, AB, J<sub>AB</sub>=12Hz)에서 2H-3.77ppm(CH<sub>2</sub>, in 2, S, e)에서 2H-1.45ppm( )에서



9H-1.37ppm



에서 6H-1.27ppm

에서 9H.

c) 4-t-부틸7-[2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩 카르복실레이트S-옥시드-1의 브로마이드, 신 이성체

(VIII) R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> : R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>R<sub>4</sub>=H.

전술한 단락에서 수득된 0.7g의 브롬화 유도체 및 4ml N,N-디메틸아세트아미드 중의 0.14g의 N-알릴-피리딘2-티온의 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 방치한다. 혼합물에 이소프로필에테르를 가하여 침전시키고 고체를 배수시켜 이소프로필에테르로 세척한다. 고체를 최소량의 염화메틸렌에 용해시키고 20g의 실리카겔 컬럼으로 크로마토그래피한다.

염화메틸렌-메탄올 90-10(v/v) 혼합물로 용출함으로써 소기의 생성물 0.65g이 수득된다.

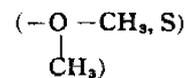
d) CM 40874

상기에서 수득된 보호된 생성물 0.57g을 6ml의 트리플루오로아세트산에 녹인 용액을 20°C에서 45분간 방치한다. 진공에서 약 3ml까지 농축한 다음 에테르를 가하여 침전시킨다. 고체를 배수하여 건조시킨다.

이와 같이 하여 소기의 생성물 0.39g이 수득된다.

NMR 스펙트럼

9.05ppm(H<sub>6</sub>, 피리딘, D, J=5Hz)에서 1H-8.50ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 1H-8.35ppm(H<sub>4</sub>, 피리딘, M)에서 1H-8.20ppm(H<sub>3</sub>, 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-7.95ppm(H<sub>5</sub>, 피리딘, M)에서 1H-7~10ppm(2 COOH, NH<sub>2</sub>)에서 4H-6.82ppm(H티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H<sub>7</sub> 및 CH=M)에서 2H-5.0-5.6ppm(CH<sub>2</sub>N\*, CH<sub>2</sub>= 및 H<sub>6</sub>, M)에서 5H-4.5ppm(CH<sub>2</sub>, AB중 A, K<sub>AB</sub>=13Hz)에서 1H-4.32ppm(CH<sub>2</sub> S, AB중 A, J<sub>AB</sub>=13Hz)에서 1H-4.0ppm(CH<sub>2</sub>S→O, AB



중 A, J<sub>AB</sub>=17Hz)에서 1H-3.8ppm(CH<sub>2</sub>→O, AB중 B, J<sub>AB</sub>=17Hz)에서 1H-1.45ppm

에서 6H.

[실시예 2]

7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디노티오메틸)3-세펩4-카르복실산S-옥사이드-1의 히드록로라이드, 브로마이드, 신 이성체.

(CM 40874b)

실시예 1c)에서 수득된 보호된 화합물 9.3g을 55ml의 99%포름산에 용해시킨 다음 3.3ml의 농염산을 적가하고 혼합물을 교반하 25°C에서 1시간 동안 방치한다. 형성된 고체를 여과하여 25ml의 50%포름산으로 세척한다. 여액을 주위온도로 진공중에서 건조상태까지 증발시킨다. 잔류물을 100ml의 무수 에탄올에 재용해시키고 다시 주위온도로 진공중에서 무수상태까지 증발시킨다. 잔류물을 다시 50ml의 메탄올에 용해시키고 이 용액을 교반하 300ml의 에테르에 부어넣는다. 침전을 배수하여 에테르로

세척한다.

소기의 생성물 6.5g이 수득되는데, 50ml의 에탄올에 용해시킴으로써 정제하고, 이 용액을 교반하 300ml의 에테르에 부어넣는다.

배수 및 건조하면, 6.2g의 CM 40874b가 최종적으로 수득된다.

NMR 스펙트럼

9.10ppm(H<sup>1</sup><sub>6</sub>, 피리딘, D, J=6Hz)에서 1H-8.80ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 1H -8.35ppm(H<sup>1</sup><sub>4</sub>, 피리딘, T, J=8Hz)에서 1H-8.22ppm(H<sup>1</sup><sub>3</sub>, 피리딘, D, J=8Hz)에서 1H-7.94ppm(H<sup>1</sup><sub>5</sub>, 피리딘, T, J=6Hz)에서 1H-7.00ppm(HEI아졸, S)에서 1H-6.00ppm(H<sub>7</sub> 및 -CH=, M)에서 2H-5~5.5ppm(H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>=, M)에서 5H-4.45ppm(CH<sub>2</sub>S, M)에서 2H-4.0ppm (CH<sub>2</sub>→O, M)에서 2H.

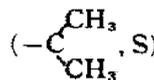
[실시예 3]

7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오 티오메틸)3-세펩 카르복실레이트S-옥사이드-1의 분자내염, 신 이성체(CM 40874a)

실시예 2에서 수득된 0.3g의 CM 40874b용액에 아세테이트형의 이온 교환수지 알버라이트 IRA 400 0.7g을 가하고 혼합물을 주위 온도에서 35분간 교반시킨다. 수지를 여거하고 물로 세척한다. 용액을 주위 온도에서 진공으로 건조상태까지 증발시킨다. 잔류물을 10ml의 에탄올에 넣고 평상의 온도에서 진공으로 건조상태까지 증발시킨다. 잔류물을 에테르에 넣고 고상물을 배수시킨다. 건조시킨 후, 소기의 분자내염 0.210g 이 수득된다.

NMR 스펙트럼

8.5ppm에서 1H(NHCO, DJ=9Hz)-8.0ppm에서 1H(H<sub>6</sub> 피리딘, D, J=6Hz)-7.45ppm에서 1H(H<sub>3</sub> 피리딘, D, J=8Hz)-7.30ppm에서 1H(H<sub>4</sub> 피리딘, M)-7.25ppm에서 2H(NH<sub>2</sub>; S.e.)-6.80ppm에서 2H(HEI아졸, H<sub>5</sub>피리딘, M)-6.00ppm에서 2H(H<sub>7</sub> 및 -CH=, M)-5.10ppm에서 7H(H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>S-, CH<sub>2</sub>=, M)-4.25ppm에서 1H(CH<sub>2</sub>S-O, AB중



A, J<sub>AB</sub>=17Hz) -3.80ppm에서 1H(CH<sub>2</sub>S→O, AB중 B, J<sub>AB</sub>=17 Hz)-1.45ppm에서 6H

[실시예 4~9]

사용된 피리딘 티온의 성질을 변화시키는 것만 제외하고 실시예 1b)의 브롬화 유도체로부터 실시예 1c)에서와 같이 조작한다.

그런 다음, 이와 같이 수득된 물질을 실시예 1d)에 지정한 바와 같이 탈보호시킴으로써, 표 1에 나타나 있는 다른 화합물(III)이 수득된다.

이 표에서, 수득된 생성물(III)의 구조 및 특징에 덧붙여, 사용된 시약에 따라 변하는 티온에 의한 브롬화 유도체의 치환반응의 실험 조건(온도 및 시간)도 기재되어 있다.

[실시예 10]

트리플루오로 아세테이트7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(1-카르복시1-시클로부틸옥시아미노)아세트 아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실레이트S-옥사이드-1, 신 이성체(CM 40914)

(III) R<sub>1</sub>+R<sub>2</sub>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>; R<sub>3</sub>=CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>; R<sub>4</sub>=H; A=H; X<sup>-</sup>=CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>

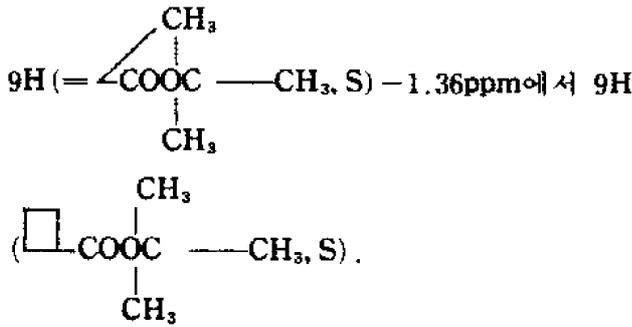
a) 4-t-부틸7-[2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(1-t-부톡시카르보닐1-시클로부틸옥시아미노)아세트 아미도]3-브로모메틸3-세펩 카르복실레이트S-옥사이드-1, 신 이성체

4-t-부틸7-아미노3-브로모메틸3-세펩 카르복실레이트S-옥사이드-1의 히드로클로라이드 4.4g을 70ml의 무수 염화메틸렌에 녹인 용액에, 질소 분위기 중에서, 1.5ml의 트리에틸아민, 5.1g의 2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(1-t-부톡시카르보닐1-시클로부틸옥시아미노)아세트산, 신 이성체, 2.4g의 디시클로 헥실카르보디이미드 및 0.1g의 1-히드록시벤조트리아졸을 가한다. 용액을 주위 온도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 형성된 시클로헥실우레아를 여거하고 용액을 진공에서 20ml까지 농축한다. 이를 실리카겔(150g)컬럼으로 크로마토그래피 한다.

헥산-에틸 아세테이트 40-60(v/v) 혼합물로 용출함으로써 용매 증발 후 소기의 생성물 4.8g이 수득 된다.

NMR 스펙트럼

7.90ppm에서 1H(NHCO, D, J=9Hz)-7.26ppm에서 15H(방향족 H, S)-6.97에서 1H(NH-트리틸, S.e.)-6.65ppm에서 1H(H<sub>5</sub> 티아졸, S)-6.18ppm에서 1H(H<sub>7</sub>, D중 D, J, =9Hz, J<sub>2</sub>=4.5Hz)-3.4ppm에서 2H(CH<sub>2</sub>S→O, S.e.)-1.5~2.6ppm(시클로부틸, M)에서 6H-1.45ppm에서



b) t-부틸7-2[2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(1-t-부톡시카르보닐1-시클로부틸옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펴 카복실레이트의 브로마이드, 신 이성체

N-알릴피리딘2-티온과 함께, 실시예 9a)의 브롬화 유도체를 사용하고 실시예 1c)와 같이 조작함으로써, 소기의 화합물이 무색 고체형으로 수득된다.

c) CM-40914

상기의 화합물로부터, 실시예 1d)에 지적한 바와 같이 탈보호가 수행된다.

NMR 스펙트럼

9.05ppm에서 1H(H<sub>6</sub>피리딘, D, J=6Hz)-8.20ppm에서 1H(NHCO, D, J=9Hz)-7.6-8.5ppm(H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>, 피리딘, M)에서 3H-6.85ppm에서 1H(HE티아졸, S)-6.0ppm에서 2H(H<sub>7</sub> 및 =CH, M)-4.8~5.5ppm(H<sub>6</sub> CH<sub>2</sub>=, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, M)에서

5H-4.40ppm에서 2H(CH<sub>2</sub>S, S.e.) -3.85ppm에서 2H(CH<sub>2</sub>S→O, S.e.)-1.5~2.6 ppm (, M)에서 6H.

[실시예 11, 12, 13]

사용된 피리딘티온의 성질을 변화시키는 것만 제외하고 실시예 10a)의 브롬화 유도체로부터 실시예 10b)에서와 같이 조작한다.

그런다음, 실시예 1d)에서 대로 탈보호를 행함으로써 표2에 나타나 있는 화합물(III)이 수득된다.

[실시예 14]

트리플루오로 아세테이트7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(1-카복시1-에틸옥시이미노)-아세트아미도]3-(2-N-메틸피리디니오티오메틸)3-세펴4-카복실레이트S-옥사이드-1, 신 이성체(CM 40800)

(III) R<sub>1</sub>=H : R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub> : R<sub>4</sub>=H : A=H : X<sup>-</sup>=CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>

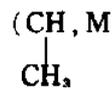
단계 b)에서, 신 이성체인2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시아미노)아세트산으로 신 이성체인2-(2-트리틸아미노4-티아졸일)2-(1-t-부톡시카르보닐1-에틸옥시이미노)아세트산으로 치환하는 것을 제외하고 실시예 1과 같이 조작한다.

단계 c 및 d를 동일하게 행하면 소기의 화합물 CM 40800에 이른다.

NMR 스펙트럼

9.0ppm(H<sub>6</sub>, 피리딘, M)에서 1H-8.65ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 0.4H-8.60ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 0.6H-8.32ppm(H<sub>4</sub>피리딘, M)에서 1H-8.10ppm(H<sub>3</sub>피리딘, D, J=6Hz)에서 H-7.8ppm(H<sub>5</sub>피리딘, M)에서 1H-7.20ppm(NH<sub>2</sub>, 2COOH, S.e.)에서 4H-6.82ppm(HE티아졸, S)에서 0.6H -6.80ppm(HE티아졸, S)에서 0.4H-

5.92ppm(H<sub>7</sub>, D중 D, J=9Hz)에서 1H-5.0ppm(H<sub>6</sub>, M)에서 1H-4.60ppm(, M)에서 1H-4.50ppm(CH<sub>2</sub>S, D, J=12Hz)에서 1H-4.35ppm(CH<sub>2</sub>S, D, J=12Hz)에서 1H-4.20ppm(CH<sub>3</sub>N<sup>+</sup>, S)에서 3H-

4.0ppm(CH<sub>2</sub>S→O, D, J=17Hz)에서 1H-3.87ppm (CH<sub>2</sub>S→O, D, J=17Hz)에서 1H -1.4ppm (, M)에서 3H.

-NH-CO기 및 티아졸로 인한 프로톤의 시그널 부분은 옥심의 치환체에 있어 부제탄소의 존재로 인하여 두가지의 부분 입체 이성체의 혼합물의 형태로 CM 40800이 존재함을 나타낸다.

[실시예 15]

트리플루오로 아세테이트

7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펴4-카복실레이트S-옥사이드-1, 신 이성체(CM 40874)

a) 4-포타슘3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-포밀아미노3-세펴 카복실레이트의 요오드화물 5.1g의 요오드화나트륨을 25ml의 물에 녹인 용액에 7-포밀아미노 세팔로스포란산의 칼륨염 17g 및 12.7g

의 N-알릴피리딘2-티온을 가한다.

혼합물을 60°C에서 4시간 교반시킨다. 냉각후, 용액을 1.7 l의 아세톤에 부어 넣고 침전을 배수하여 아세톤 다음으로 에테르로 세척한다. 이를 진공에서 건조시킨다.

b) 3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-포밀아미노3-세펴4-카르복실산의 염화물

상기에서 수득된 생성물 20g을 100ml 물에 용해시키고 용액을 2N염산으로 PH1.5까지 산성화한다. 약간의 침전물로부터 수상을 분리하여 염산염형으로 이온 교환수지 알버라이트 IRA68 에 부어 넣는다. 물로 용출한다. 물을 진공에서 건조상태까지 증발시키고 잔류물을 무수 에탄올에 넣는다. 다시 건조상태까지 증발시키고 잔류물을 에테르에 넣는다. 고상물을 배수시켜 진공에서 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

9.10ppm(H<sup>6</sup> 피리딘, NHC0, M)에서 2H-8.45ppm(H<sup>4</sup> 피리딘, TD)에서 1H-8.10ppm(H-C0-N, H<sup>3</sup> 피리딘, M)에서 2H-7.95ppm(H<sup>5</sup>리딘, TD)에서 1H-6.00ppm(CH=, M)에서 1H-5.70ppm(H<sub>7</sub>, M)에서 1H-4.95~5.40ppm(H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>⊕</sup> 및=CH<sub>2</sub>, M)에서 5H-4.45ppm(CH<sub>2</sub>S in 3, AB, J<sub>AB</sub> =13Hz에서 2H, 3.60ppm(CH<sub>2</sub>S환, AB, J<sub>AB</sub>=Hz)에서 2H.

c) 3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-포밀아미노3-세펴4-카르복실릭S-옥사이드-1산의 염화물.

b)에서 수득된 6g의 생성물을 30ml 포름산에 용해시킨다. 30ml 메탄올을 가하고 용액을 5°C까지 냉각시킨다. 2.7g의 메라클로로벤조산을 5분내에 가한다. 온도를 20°C까지 올리고 혼합물을 등온도에서 30분간 교반시킨다.

불용물을 여거하고 수득된 용액을 600ml 에테르에 부어 넣는다. 고상물을 배수시켜 에테르로 행구고 진공에서 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

8.96ppm(H<sup>6</sup> 피리딘, D, J=6Hz)에서 1H-8.30ppm(H<sup>4</sup> 피리딘, NHC0, M)에서 2H-8.10ppm(H<sup>3</sup> 피리딘, H-C0-N, M)에서 2H-7.80ppm(H<sup>5</sup> 피리딘, TD, J=6Hz)에서 1H-6.0ppm(CH=, M)에서 1H-5.90ppm(H<sub>7</sub>, M)에서 1H-5.0~5.50ppm(CH<sub>2</sub>N<sup>⊕</sup>, CH<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>6</sub>, M)에서 5H-4.45ppm(CH<sub>2</sub>S, AB, J<sub>AB</sub> =13Hz)에서 2H-3.95ppm(CH<sub>2</sub>S→O, AB, J<sub>AB</sub>=17Hz)에서 2H.

d)4-디페닐메틸3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-포밀아미노3-세펴 카르복실레이트S-옥사이드-1의 염화물

c)에서 얻은 생성물 4.5g을 45ml 물에 용해시키고 염화메틸렌중의 디페닐디아조메탄 용액 130ml 가한다. 혼합물을 격렬하게 교반시키고 90ml 무수 에탄올을 가하고 농염산을 가하여 pH를 2로 유지한다.

45분후, 용액이 탈색된다. 유기층을 경사시켜 수상을 염화메틸렌으로 재추출한다. 유기 추출물을 합하여 건조상태까지 농축시킨다. 잔류물을 무수 에탄올에 넣고 다시 건조상태까지 증발시킨다. 잔류물을 에테르에 넣고 고상물을 배수시켜 진공에서 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

9.10ppm(H<sup>6</sup> 피리딘, D, J=5Hz)에서 1H-8.45ppm(CONH, D, J=9Hz)에서 1H-8.20ppm(H<sup>4</sup> 피리딘, T, J=7Hz)에서 1H-8.10ppm(HCO<sup>-</sup>S)에서 1H-8.0ppm(H<sup>3</sup> 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-7.85ppm(H<sup>5</sup> 피리딘, 변형된 T)에서 1H-7.30ppm(방향족H, M)에서 1H-6.85ppm(COOCH, S)에서 1H-6.00ppm(H<sub>7</sub>+CH<sub>2</sub>=, M)에서 2H-5~5.5ppm(H<sub>6</sub>, CH<sub>2</sub><sup>⊕</sup>, =CH<sub>2</sub>, M)에서 5H-4.45ppm(CH<sub>2</sub>S, AB, J<sub>AB</sub> =13Hz)에서 2H-4.0ppm(CH<sub>2</sub>→O, AB, J<sub>AB</sub> =17Hz)에서 2H.

e) 디페닐메틸3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-아미노3-세펴 카르복실레이트S-옥사이드-1의 클로라이드 염산염

상기에서 수득한 3g의 생성물을 불활성 분위기 중에서 10ml의 메탄올에 용해시킨다. 용액을 10°C까지 냉각시키고 0.8ml 염화티오닐을 5분내에 가하고, 온도를 20°C이하로 유지한다.

그런다음, 혼합물을 20°C에서 30분간 교반시키고 300ml의 에테르에 부어 넣는다. 고체를 배수하여 에테르로 행군다. 이를 인산무수물상에 진공으로 건조시킨다.

f) 4-디페닐메틸7-[2-(2-트리틸아미노4-티아졸릴)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펴 카르복실레이트S-옥사이드-1의 클로라이드, 신 이성체

2-(2-트리틸아미노4-티아졸릴)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트산의 클로라이드, 신 이성체.

3.4g의 신 이성체인 2-(2-트리틸아미노4-티아졸릴)2-(2-t-부톡시카르보닐2-프로필옥시이미노)아세트산을 질소 분위기 중에서 20ml의 염화메틸렌에 현탁시킨다.

1.4g의 오염화인을 가하고 혼합물을 30분간 교반시키고, 온도를 0°C이하로 유지한다. 용액을 200ml의 핵산에 부어 넣는다. 고체를 배수하여 인산무수물 상에서 진공으로 건조시킨다. 산의 염화물기와 같이 사용된다.

단락 e)에서 수득된 3.3g의 유도체를 질소 분위기중에서 30ml의 염화메틸렌에 현탁시킨다. 혼합물을 5

℃까지 냉각하고 1.7ml 디메틸아닐린을 가한 다음, 상기에서 수득된 산의 염화물을 가하고, 온도를 20℃까지 올린다. 1시간 교반시킨 후, 용액을 30ml의 5N염산 용액으로 세척한다. 유기 용액을 건조시키고 용매를 부피가 10-15ml가 될때까지 진공에서 농축시킨다. 이 용액을 150ml의 이소프로필에테르에 부어 넣는다. 고상물을 배수하여 이소프로필에테르로 헹구고 진공에서 건조시킨다.

이와 같이 수득된 조생성물을, 실리카겔(120g) 컬럼상에서 크로마토그래피한다. 염화메틸렌-메탄올 85-15(v/v)혼합물로 용출함으로써 소기의 생성물이 수득된다.

NMR 스펙트럼

9.05ppm(H<sup>6</sup>, 피리딘, D, J=6Hz)에서 1H-8.85ppm(NH트리트, S.e.)에서 1H-8.25ppm(H<sup>4</sup>, 피리딘, NHC0, M)에서 2H-8.0ppm(H<sup>3</sup>, 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-7.80ppm(H<sub>5</sub>, 피리딘, TD)에서 1H-7.27ppm(방향족H, M)에서 2H-6.85ppm(HE티아졸, S)에서 1H-6.75ppm(COOCH<sub>3</sub>, S)에서 1H-5.95ppm(H<sub>7</sub>+CH=, M)에서 2H, 5.0~5.5ppm(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>=, H<sub>6</sub>, M)에서 5H-4.45ppm(CH<sub>2</sub>S, AB, J<sub>AB</sub> =13Hz)에서 2H-4.0ppm(CH<sub>2</sub> S-0, AB, J<sub>AB</sub> =17Hz)에서



2H-1.40ppm(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C-, S)에서 6H-1.30ppm에서 9H.

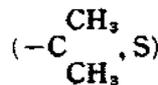
g)CM 40874

f)에서 수득된 보호된 생성물 1g을 2ml의 아니솔에 용해시키고 5℃까지 냉각시킨 다음 10ml의 트리플루오로아세트산을 가한다. 온도를 20℃까지 올리고 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 방치한다.

트리플루오로아세트산을 진공에서 증발시키고 생성물에 에테르를 가하여 침전시킨다. 생성물을 배수시켜 에테르로 세척하고 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

9.05ppm(H<sup>6</sup>, 피리딘, D, J=5Hz)에서 1H-8.50ppm(NHCB, D, J=9Hz)에서 1H-8.35ppm(H<sup>4</sup>, 피리딘, M)에서 1H-8.20ppm(H<sup>3</sup>, 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-7.95ppm(H<sup>5</sup>, 피리딘, M)에서 1H-7~10ppm(2COOH, NH<sub>2</sub>)에서 4H-6.82ppm(HE티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H<sub>7</sub> 및 CH=, M)에서 2H-5.0~5.6ppm(CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub> 및 H<sup>6</sup>, M)에서 5H-4.5ppm(CH<sub>2</sub>S, AB중A, J<sub>AB</sub> =13Hz)에서 1H-4.32ppm(CH<sub>2</sub>S, AB중B, J<sub>AB</sub> =13Hz)에서 1H-4.0ppm(CH<sub>2</sub> S, →0, AB중



A, j<sub>AB</sub>=17Hz)에서 1H-3.8ppm(CH<sub>2</sub>S→AB중 B, j<sub>AB</sub>=17Hz)에서 1H-1.45ppm에서 6H.

이 생성물은 모든 점에 있어서 실시예 1에서 수득된 생성물과 동일하다.

[실시예 16]

트리플루오로아세테이트 7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실레이트S-옥사이드-1, 신 이성체(CM 40874)

a) 7-(5-프탈아미노5-카르복시발레라미도)3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실산의 요오드화물

213g의 요오드화나트륨을 90ml의 물에 녹인 용액에 71g의 N-프탈일 세팔로스포린 C 및 23.2g의 중탄산 나트륨의 혼합물을 가한다. 혼합물을 60℃까지 가열하고 이 온도에서 1시간 45분간 교반시킨다.

10℃까지 냉각한 후, 혼합물을 격렬히 교반시키면서 5ℓ의 아세톤에 부어 넣는다. 고상물을 배수시켜 아세톤 및 에테르로 세척한다.

생성물을 건조시켜 500ml의 물에 용해시킨다. 용액을 5℃까지 냉각시키고 교반하 pH가 2.5가 될때까지 2N염산을 가하여 산성화한다. 고상물을 배수시켜 소량의 냉수로 세척하고 인산무수물 존재하 진공에서 건조시킨다.

b) 7-아미노3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실산의 염화물, 염산염.

상술한 a)에서 얻은 15g의 생성물을 질소 분위기 중에서 150ml의 염화메틸렌에 현탁시킨 다음, 13ml의 디메틸아닐린 및 12ml의 클로로트리메틸실란을 가한다. 온도를 32℃까지 올리고 용액을 이온도에서 1시간동안 교반시킨다. 용액을 -50℃까지 냉각하고 10ml의 디메틸아닐린 다음으로 16g의 오염화인을 가한다. 혼합물을 -50℃에서 1시간동안 교반시킨 다음 -30℃에서 2시간 30분동안 교반시킨다.

-20℃로 냉각된 200ml의 염화메틸렌에 30ml의 2,3-부탄디올을 녹인 용액에 상기의 혼합물을 부어 넣는다. 혼합물의 온도가 약 20℃에서 이를때까지 교반한 다음 고체를 배수시킨다. 혼합물을 염화메틸렌으로 세척한 다음 에테르로 세척하고 인산무수물 상에서 진공으로 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

9.70ppm(CH<sub>3</sub><sup>+</sup>, S.e.)에서 3H-9.10ppm(H<sup>6</sup>, 피리딘, D, J=5Hz)에서 1H -8.50ppm(H<sup>4</sup>, 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-8.10ppm(H<sup>3</sup>, 피리딘, D, J=7Hz)에서 1H-7.35ppm(H<sup>5</sup>, 피리딘, T)에서 1H-6.05ppm(CH=, M)에서 1H-5~5.5ppm(H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>=, M)에서 6H-4.50ppm(CH<sub>2</sub> S in 3, AB, J<sub>AB</sub>= 3Hz)에서 2H-3.80ppm(CH<sub>2</sub> S환, S)에서 2H.

c) 7-아미노3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실산S-옥사이드-1염화물, 염산염

상기에서 수득한 4g의 생성물을 15ml의 포름산에 용해시킨 다음 20ml의 메탄올을 가한다.

용액을 0°C까지 냉각시키고 1.85g의 메타클로로퍼벤조산을 10분내에 가한다. 그런다음, 용액을 10°C에서 10분간 교반시킨 다음, 800ml의 에테르에 부어 넣는다. 침전물을 배수시켜 에테르로 세척한 다음 인산무수 물상에서 진공으로 건조시킨다.

NMR 스펙트럼

9.05ppm(H<sub>6</sub>, 피리딘, D, J=6Hz)에서 1H-8.40ppm(H<sub>4</sub>, 피리딘, M)에서 1H-8.10ppm(H<sub>3</sub>, 피리딘, M)에서 1H-7.90ppm(H<sub>5</sub>, M)에서 1H-6.00ppm(=CH, M)에서 1H-4.70~5.50ppm(H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>N<sup>⊕</sup>=CH<sub>2</sub>, M)에서 6H-

4.40ppm(CH<sub>2</sub>S, AB, J<sub>AB</sub>=13Hz)에서 2H-3.90ppm(CH<sub>2</sub>S-O, AB, J<sub>AB</sub>=17Hz)에서 2H.

d) 디페닐메틸3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)7-아미노3-세펩4-카르복실레이트S-옥사이드-1의 염화물의 염산염.

c)에서 얻은 생성물 3.5g을 30ml의 메탄올에 녹인 용액에 30ml의 디페닐디아조메탄용액을 20°C에서 가한다. 용액을 이온도에서 30분간 방치한 다음 40ml의 디페닐디아조메탄 용액을 가하여 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 방치한다.

이를 건조상태까지 증발시켜 소량의 염화메틸렌에 넣고 이 용액을 에테르에 부어 넣는다. 고상물을 배수시켜 에테르로 세척하여 진공에서 건조시킨다.

이 생성물은 실시예 15e)에서 얻은 것과 동일하다.

e) CM 40874

상기의 생성물을 사용하여, 실시예 15, f) 및 g)에서와 같이 조작하면 생성물 CM 40874가 수득된다.

[실시예 17]

7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-알릴2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실산S-옥사이드-1의 염화물, 염산염, 신 이성체.

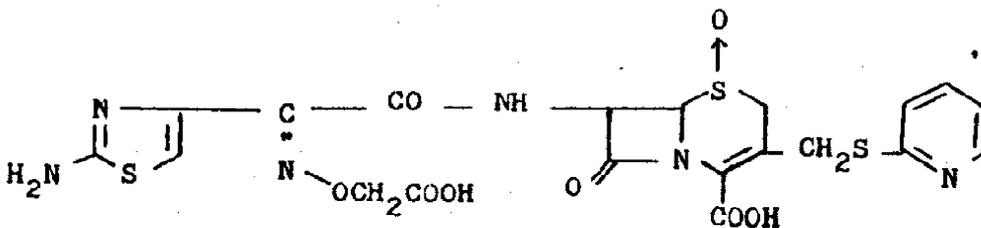
단락f)를 포함하며 실시예 15에서와 같이 조작한 다음, 이와 같이 수득된 보호된 화합물을 실시예 2에 기재한 바와 같이 포름산중에서 농염산으로 처리한다.

화합물은 동일한 방법으로 분리된다.

생성물(III)은 그들의 약리학적 성질에 대해서, 특히 세균 발육저지 작용에 대해서 연구한다.

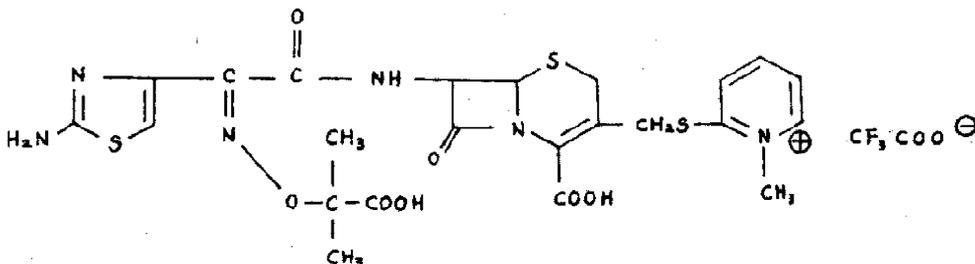
생체내에서 세균 발육 저지 작용은 희석법에 의하여 고체 매질중에서 측정된다. 수득된 결과는 최소 저지농도(MIC-μg/ml)로 표시되며 엔테로박테리아 및 슈도모나스의 다른 균도 관계된다.

비교함으로써, 종래 기술의 두가지 유사한 생성물에 대하여 수득된 결과도 부가된다. 즉 : 7-[2-(2-아미노티아졸일)2-카르복시메톡시이미노 아세트아미도]3-(2-피리딜티오메틸)3-세펩4-카르복실산S-옥사이드-1, 신 이성체(화합물 A)



(벨기에 특허 제 866038호)

트리플루오로7-[2-(2-아미노4-티아졸일)2-(2-카르복시2-프로필옥시이미노)아세트아미도]3-(N-메틸2-피리디니오티오메틸)3-세펩4-카르복실레이트, 신 이성체(화합물 B)



(독일 특허 제 2921332)

수득된 결과는 표3에 나타나 있다.

이들 결과들은 특히 세팔로스포린족, 즉 엔테로박테리아 및 슈도모나스의 항생물질에 거의 민감하지 않은 균주에 대한 본 발명에 따른 생성물의 흥미있는 활성을 나타낸다.

참고 화합물(A)와 비교하여, 생성물(III)은 하기의 균주에 대하여 놀랄만한 활성을 나타내는 반면 : 시트로박터, 엔테로박터, 세라티아 및 슈도모나스, 클렙시엘라 및 프로테우스에 대하여는 참고 화합물과 거의 동등한 활성을 보유한다.

참고 화합물(B)와 비교하여, 생성물(III)은 시트로박터, 프로테우스 및 엔테로박터에 대해서는 매우 큰 활성을 나타내나, 기타 균주에 대해서는 동일한 정도로, 때때로 더 큰 활성을 나타낸다.

또한, 동물에 대하여 행한 시험은 본 발명에 따른 생성물이 비독성이며, 그들의 독성은 세팔로스포린족의 화합물의 독성에 필적한다.

그러므로, 본 발명의 생성물은 인간 또는 수의학에서 항생물질로서 사용될 수 있다. 이들은 모든 병원균 감수성 박테리아성 감염에 사용될 수 있다.

약학적 조성물은 그의 산형태로 또는 용해도가 충분치 않을 때는 염의 형태로 화합물(III)으로 부터 만들어진다.

약학적 조성물은 고상 또는 액상일 수 있으며, 예를 들어, 정제, 캡슐제, 입제, 연고제, 크림제, 겔제 또는 주사제일 수 있다.

약용량은 상당한 비율로 변화될 수 있으며, 특히, 치료될 감염의 형 및 경중 그리고 투여 방식에 따라 좌우된다. 성인의 경우 주사경로에 의하여 보통 하루에 0.250g-4g정도이다.

본 발명의 생성물을 함유하는 약학적 조성물의 예로서는, 하기의 물질을 함유하는 주사용 앰푸울이 제조될 수 있다 . :

CM 40874b

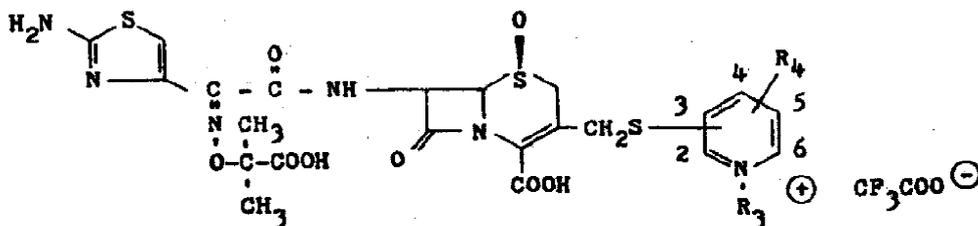
1g

주사용수

5ml

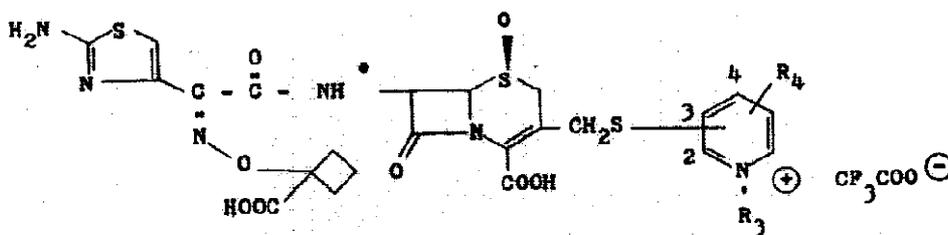
탄산나트륨q.s.p.pH=6.3

[ 표 1 ]



실시예 번호	생성물의 부호번호	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	피리딘 치환 위치	기감중의 온도 조건(°C)	NMR 스펙트럼
4	40763	CH <sub>3</sub>	H	2	20-24시간	9.00ppm(H <sub>6</sub> 피리딘, D, J=6Hz)에서 1H-7.60-8.60ppm(NHCO, H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> 피리딘, M)에서 4H-6.83ppm(H티아졸, S)에서 1H-5.97ppm(H <sub>7</sub> , M)에서 1H-5.00ppm(H <sub>8</sub> , D, J=4Hz)에서 1H-4.40ppm(CH <sub>2</sub> S, S, e.)에서 2H-4.20ppm(CH <sub>3</sub> →N <sup>+</sup> , S)에서 3H-3.80ppm(CH <sub>2</sub> S→O, S, e.)에서 2H-1.46ppm(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , S)에서 6H.
5	40876	CH <sub>3</sub>	H	4	20~3시간	8.64ppm(H <sub>2</sub> , H <sub>6</sub> 피리딘, D, J=7Hz)에서 2H-8.40ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 1H-7.95ppm(H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> 피리딘, D, J=7Hz)에서 2H-7.50ppm(NH <sub>2</sub> , 2COOH, S, e.)에서 4H-6.80ppm(H티아졸, S)에서 1H-5.95ppm(H <sub>7</sub> , D의 D, J <sub>1</sub> =9Hz, J <sub>2</sub> =4Hz)에서 1H-5.05ppm(H <sub>8</sub> , D, J=4Hz)에서 1H-4.40ppm(CH <sub>2</sub> S, AB중 A, J <sub>AB</sub> =13Hz)에서 1H-4.35ppm(CH <sub>2</sub> S, AB중 B, J <sub>AB</sub> )에서 1H-4.16ppm(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> ; S)에서 3H-3.89ppm(CH <sub>2</sub> S→O, AB중 A, J <sub>AB</sub> =17Hz)에서 1H-3.76ppm(CH <sub>2</sub> S→O, AB중 B, J <sub>AB</sub> =17Hz)에서 1H-1.43ppm(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 2D)에서 6H.
6	40912	CH <sub>2</sub> C=CH	H	2	20-4시간	7.5-ppm(H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> 및 H <sub>6</sub> 피리딘 및 NHCO, M)에서 5H-6.85ppm(H티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H <sub>7</sub> , M)에서 1H-5.85ppm(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> , M)에서 2H-5.0ppm(H <sub>8</sub> 및 CH <sub>2</sub> S, M)에서 3H-3.95ppm(CH <sub>2</sub> S→O, S, e.)에서 2H-1.43ppm(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , S)에서 6H(디메틸글루코시드에 의하여 차폐된=CH)
7	40972	CH <sub>3</sub>	3-OH	2	20-24시간	6.5-10ppm(H <sub>2</sub> N, 2COOH, OH, M)에서 5H-8.60ppm(H <sub>6</sub> 피리딘, M)에서 1H-8.45ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 1H-7.9ppm(H <sub>3</sub> 및 H <sub>4</sub> 피리딘, M)에서 2H-6.80ppm(H티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H <sub>7</sub> , M)에서 1H-4.96ppm(H <sub>8</sub> , D, J=5Hz)에서 1H-4.30ppm(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> 및 CH <sub>2</sub> S, M)에서 5H-3.85ppm(CH <sub>2</sub> S→O, M)에서 2H-1.47ppm(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , S)에서 6H.
8	41087	CH <sub>3</sub> COOC, H <sub>3</sub>	H	2	5-16시간 용액 테드 라히드로 부란	9.2ppm(NHCO, D, J=9Hz)에서 1H-7.5-8.8ppm(H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> 및 H <sub>6</sub> 피리딘, M)에서 4H-6.90ppm(H티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H <sub>7</sub> , M)에서 1H-5.67ppm(CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> , S, e.)에서 2H-5.0ppm(H <sub>8</sub> , D, J=5Hz)에서 1H-4.30ppm(COOCCH <sub>3</sub> , Q, J=7Hz)에서 2H-3.90ppm(CH <sub>2</sub> S→O, S, e.)에서 2H-1.45ppm(-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , S)에서 6H-1.20ppm(COOCCH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> , T, J=7Hz)에서 3H.
9	41607	-CH <sub>2</sub> -CH -CH <sub>3</sub>	H	4	20°C 2시간	8.70ppm(H <sub>6</sub> 피리딘, D, J=6Hz)에서 2H-8.45ppm(NH-CO, D, J=9Hz)에서 1H-8.0ppm(H <sub>3</sub> 피리딘, D, J=6Hz)에서 2H-6.80ppm(H티아졸, S)에서 1H-6.0ppm(H <sub>4</sub> +CH <sub>2</sub> , M)에서 2H-5.40ppm(=CH <sub>2</sub> , M)에서 2H-5.05ppm(H <sub>5</sub> +CH <sub>2</sub> , N <sup>+</sup> , M)에서 3H-4.45ppm(CH <sub>2</sub> S, M)에서 2H-3.80ppm(CH <sub>2</sub> S→O, AB, J <sub>AB</sub> =16Hz)에서 2H-1.45ppm(C-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 2S)에서 6H.

[ 표 2 ]



신제 번호	생성물의 부호번호	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	피리딘 치환 위치	기판중의 온도 (°C)	NMR 스펙트럼
10	40882	CH <sub>3</sub>	H	2	20-5시간	7.5-9.5ppm (NH <sub>2</sub> , 2COOH, NHCO, H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> , H <sub>5</sub> 및 H <sub>6</sub> 피리딘, M)에서 9H-6.88 ppm (H 피리딘, S)에서 1H-6.0ppm (H <sub>7</sub> , M)에서 1H-5.07ppm (H <sub>8</sub> , D, J=4Hz)에서 1H-4.45ppm (CH <sub>2</sub> S-M)에서 2H-4.25ppm (CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> , S)에서 3H-3.93ppm (CH <sub>2</sub> S-O, M)에서 2H-1.5-2.7ppm (Cyclobutane, M)에서 6H.
11	40954	CH <sub>3</sub>	H	4	20-16시간	8.3-9.0ppm (NHCO, NH <sub>2</sub> , 2COOH, H <sub>2</sub> 및 H <sub>4</sub> 피리딘, M)에서 7H-7.90ppm (H <sub>2</sub> 및 H <sub>3</sub> 피리딘, D, J=6Hz)에서 2H-6.82ppm (H 피리딘, S)에서 1H-6.00ppm (H <sub>7</sub> , D의 D, J=9Hz, J <sub>2</sub> =5Hz)에서 1H-5.0ppm (H <sub>8</sub> , D, J=5Hz)에서 1H-4.40ppm (CH <sub>2</sub> S, S.e.)에서 2H-4.20ppm (CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> , S)에서 3H-3.80ppm (CH <sub>2</sub> S-O, S.e.)에서 2H-1.5-3ppm (Cyclobutane, M)에서 6H.
13	41647	-CH <sub>2</sub> - CH=CH <sub>2</sub>	H	4	20°C 1시간	8.80ppm (NH-CO, D, J=9Hz)에서 1H-8.70ppm (H $\alpha$ 피리딘, D, J=6Hz)에서 2H-8.0ppm (H $\beta$ 피리딘, D, J=6Hz)에서 2H-6.80ppm (H 피리딘, S)에서 1H-6.00ppm (H <sub>7</sub> +CH=, M)에서 2H-5.40ppm (CH <sub>2</sub> -, M)에서 2H-5.05ppm (H <sub>8</sub> +CH <sub>2</sub> N <sup>+</sup> , M)에서 3H-4.45ppm (CH <sub>2</sub> S, M)에서 2H-3.8ppm (CH <sub>2</sub> S-O, AB, J <sub>AB</sub> =16Hz)에서 2H-2.45ppm (Cyclobutane, M)에서 4H-1.9ppm (Cyclobutane)에서 2H.

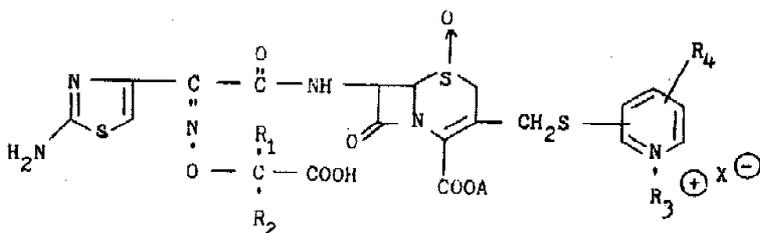
[ 표 3 ]

물질	40874	40914	40763	40876	40800	40882	40954	41087	A	B
균주										
시트로박터 49	4	4	2	1	2	4	2	0.5	16	8
프로테우스 1510	0.031	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.25	≤0.125	≤0.125	0.25	0.25	4
세라티아 RL 72	0.5	0.25	0.25	0.25	2	0.25	0.25	2	32	2
클렙시엘러 RO 30	0.25	≤0.125	0.25	≤0.125	0.25	≤0.125	≤0.125	0.5	0.5	0.25
엔테로박터 RO 46	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	≤0.125	1	8	64
엔테로박터 P 99	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	2	16	256
슈도모나스 A 22	8	8	4	2	16	2	2	-	>256	8
IP										
슈도모나스 RL 112	8	8	4	4	8	4	4	-	256	16

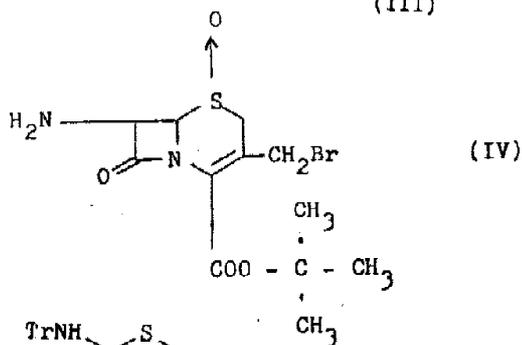
(57) 청구의 범위

청구항 1

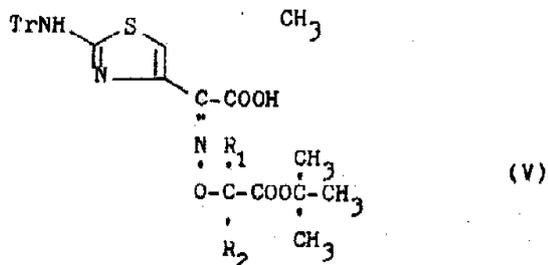
비양자성 극성 용매중에서 하기식(V)의 활성화 산에 의하여 하기식(IV)의 화합물을 아실화시키는 첫 번째 단계와, 두 번째 단계로, 수득된 생성물과 하기식(VII)의 화합물을 0~50℃의 온도에서 비양자성 극성용매중에서 반응시킨후, 산기의 보호기를 산성매질중에서 가수분해와 같은 방법으로 제거함을 특징으로 하는 하기식(III)의 세팔로스포린 유도체 및 그의 약학적 허용가능한 산 부가염의 제조방법.



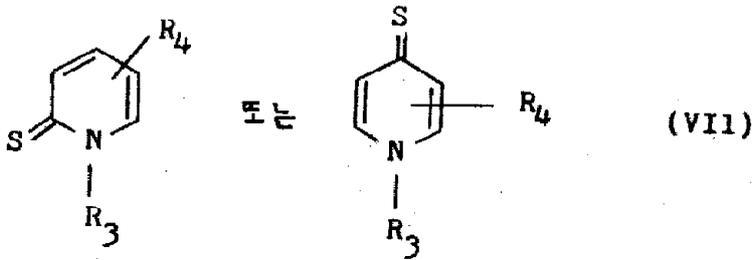
(III)



(IV)



(V)



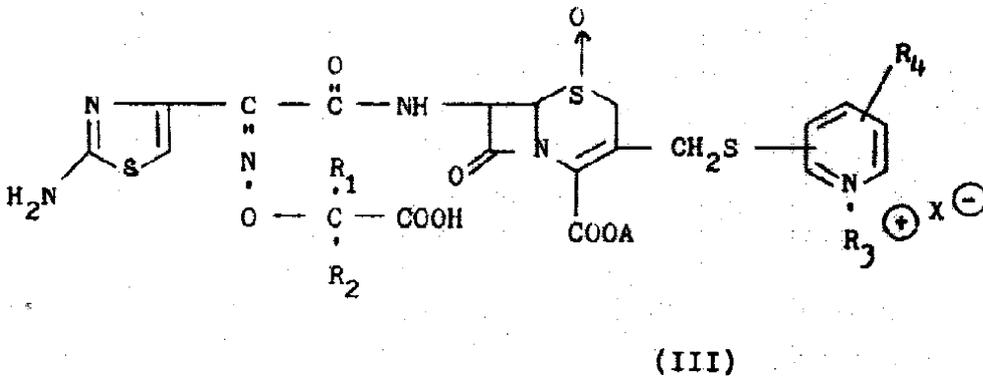
상기식에서, R<sub>1</sub>은 H또는 CH<sub>3</sub>이고 ; R<sub>2</sub>는 CH<sub>3</sub>이거나 ; 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 1,3-프로필렌기를 나타내고 ; R<sub>3</sub>는 저급알킬기, 저급알케닐기 또는 저급알키닐기이거나 ; 또는 CH<sub>2</sub>COOAIK기(AIK는 저급알킬기를 나타냄)를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 H또는 AE이고 ; 티오메틸기의 황원자는 피리딘환의 질소의 오르토 또는 파라위치에 결합되고, A는 수소 알칼리 금속 양이온 ; 알칼리도 금속 양이온 ; 에틸렌디아민, 에탄올아민, 및 트로메타민으로 구성된 군에서 선택된 화합물을 양성자화한 양이온 ; t-부틸; 프탈리딜, 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸, 1-(에톡시카르보닐옥시)에틸, 아세토닐, α-메톡시 α-카르보메톡시메틸, 카르보메톡시메틸 및 카르보에톡시메틸로 구성되는 군에서 선택된 유기라디칼; 로 구성되는 군에서 선택되고, X<sup>⊖</sup>는 염화물, 브롬화물, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트 및 세팜고리의 4-위치의 카르복실기에서 유도된 카르복실레이트 음이온이고, Tr은 트리틸이고, P는 트리틸과 같은 보호기이다.

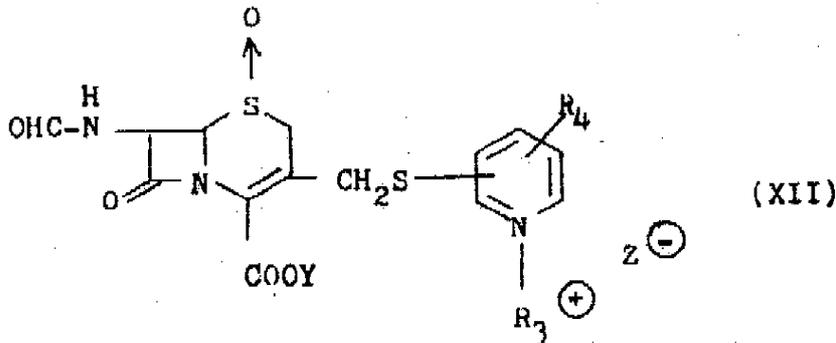
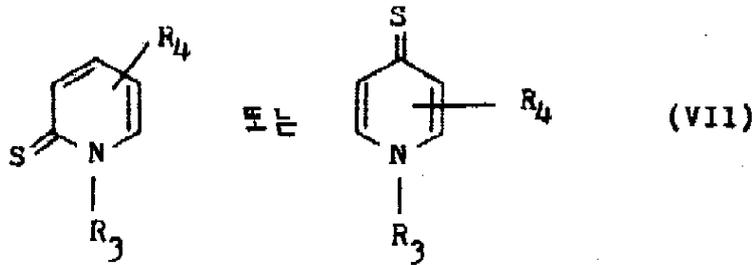
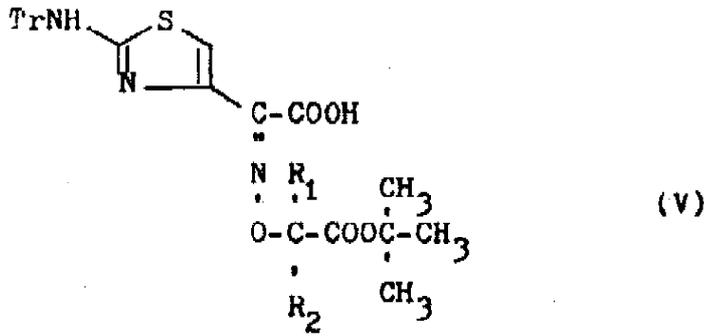
**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기식(III)의 A가 H인 생성물을 무기 또는 유기염기 또는 알코올로 처리함을 특징으로 하는 A가 H가 아닌 상기식(III)의 화합물의 제조방법.

**청구항 3**

유리형 또는 알칼리염 형태의 7-포르밀아미노 세팔로스포란산을 하기식(VII)의 화합물로 완충수용액 또는 안정화 알칼리염 존재하에 40-80°C의 온도에서 처리하고, 수득된 화합물을 산으로 분리하여 카르복실산을 분리하고, 수득된 생성물을 과산화수소 또는 과산으로 처리하고, 수득된 화합물의 카르복실기를 에스테르화하고, 수득된 하기식(XII)의 술폭시드의 보호기를 제거하여 대응하는 7-아미노 유도체를 얻고, 이와 같이 수득된 아미노유도체를 하기식(V)의 산의 염화물로 아실화시켜 아민과 카르복실산기가 보호기로 보호된 세팔로스포린 유도체를 얻고, 이를 강한 무기산 또는 유기산으로 탈보호시킴을 특징으로 하는 하기식(III)의 세팔로스포린 유도체 및 그의 약학적 허용 가능한 산 부가염의 제조방법.

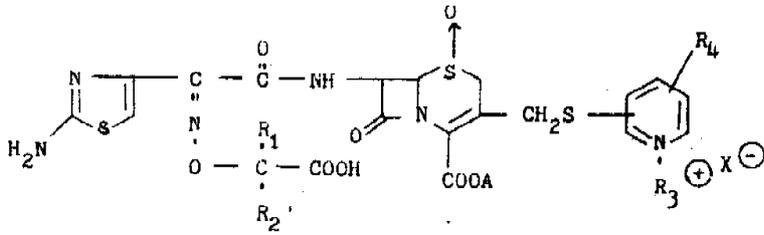




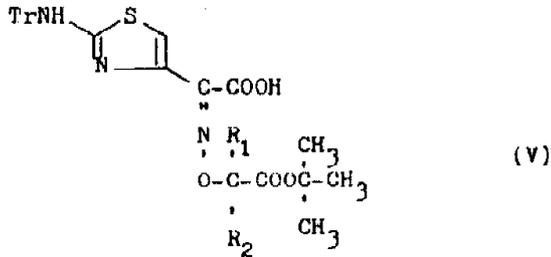
상기식에서, R<sub>1</sub>은 H또는 CH<sub>3</sub>이고 ; R<sub>2</sub>는 CH<sub>3</sub>이거나 ; 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 1,3-프로포필렌기를 나타내고 ; R<sub>3</sub>는 저급알킬기, 저급알케닐기 또는 저급알킬닐기이거나 ; 또는 CH<sub>2</sub>COOAIK기(AIK는 저급알킬기를 나타냄)를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 H또는 OH이고 ; 티오메틸기의 황원자는 피리딘환의 질소의 오르토 또는 파라위치에 결합되고, A 및 Y는 각각 수소; 알칼리 금속 양이온 ; 알칼리토 금속 양이온 ; 에틸렌디아민, 에탄올아민, 및 트로메타민으로 구성된 군에서 선택된 화합물을 양성자화한 양이온 ; t-부틸 ; 프탈리딜, 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸, 1-(에톡시카르보닐옥시)에틸, 아세트닐, α-메톡시 α-카르보메톡시메틸, 카르보메톡시메틸 및 카르보에톡시메틸로 구성되는 군에서 선택된 유기라디칼; 로 구성되는 군에서 선택되고 X<sup>⊖</sup>는 염화물, 브롬화물, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포르메이트 및 세팜고리의 4-위치의 카르복실기에서 유도된 카르복실레이트 음이온이고, Z는 무기음이온이고, Tr은 트리틸이고, P는 트리틸과 같은 보호기이다.

**청구항 4**

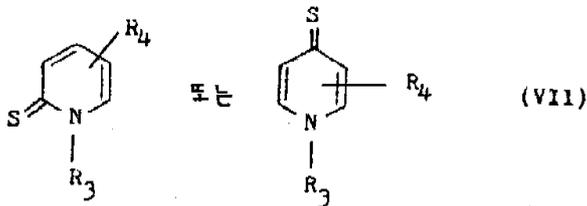
아민기가 보호된 세팔로스포린 C를 하기식(VII)의 화합물로 완충 수용액 또는 안정화 알칼리염의 존재하에 40-80°C의 온도에서 처리하고, 수득된 화합물의 아실 사슬을 4차염의 형태로 분리하고, 이와 같이 수득된 생성물을 과산화수소 또는 과산으로 처리하여 하기식(XIX)의 술폭시드를 얻고, 이와 같이 수득된 술폭시드를 에스테르화하고, 수득된 에스테르를 하기식(V)의 산의 염화물로 아실화하고, 아민 및 카르복실기의 보호기를 강한 무기산 또는 유기산으로 탈보호 시킴을 특징으로 하는 하기식(III)의 세팔로스포린 유도체 및 그의 약학적 허용가능한 산부가염의 제조방법.



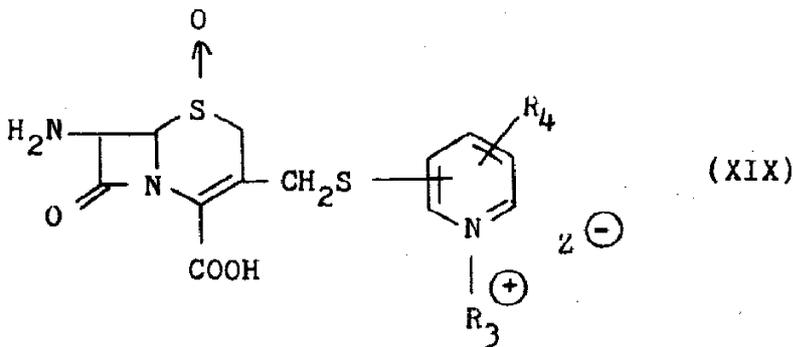
(III)



(V)



(VII)



(XIX)

상기식에서, R<sub>1</sub>은 H또는 CH<sub>3</sub>이고 ; R<sub>2</sub>는 CH<sub>3</sub>이거나 ; 또는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 함께 1,3-프로필렌기를 나타내고 ; R<sub>3</sub>는 저급알킬기, 저급알케닐기 또는 저급알킬닐기이거나 ; 또는 CH<sub>2</sub>COOAIK기(AIK는 저급알킬기를 나타냄)를 나타내고 ; R<sub>4</sub>는 H또는 A이고 ; 티오메틸기의 황원자는 피리딘환의 질소의 오르토 또는 파라 위치에 결합되고, A 및 Y는 각각 수소; 알칼리 금속 양이온; 알칼리토 금속 양이온 ; 에틸렌디아민, 에탄올아민, 및 트로메타민으로 구성된 군에서 선택된 화합물을 양성자화한 양이온 ; t-부틸; 프탈리딜, 피발로일옥시메틸, 아세톡시메틸, 에톡시카르보닐옥시메틸, 1-(에톡시카르보닐옥시)에틸, 아세토닐, α-메톡시 α-카르보메톡시메틸 및 카르보메톡시메틸로 구성되는 군에서 선택된 유기 라디칼 ; 로 구성되는 군에서 선택되고 X<sup>-</sup>는 염화물, 브롬화물, 아세테이트,

트리플루오로아세테이트, 포르메이트 및 세펜 고리의 4-위치의 카르복실기에서 유도된 카르복실레이트 음이온 이고, Z는 무간음이온이고, Tr은 트리틸이고, P는 트리틸과 같은 보호기이다.