

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 501/36

(45) 공고일자 1986년04월 12일
(11) 공고번호 86-000345

(21) 출원번호	특1983-0001329	(65) 공개번호	특1984-0004112
(22) 출원일자	1983년03월31일	(43) 공개일자	1984년10월06일
(71) 출원인	김승호 서울특별시 중구 필동 2가 102-3		
(72) 발명자	김승호 서울특별시 중구 필동 2가 102-3		
(74) 대리인	한규환		

심사관 : 백남훈 (책자공보 제1149호)

(54) 세팔로스포린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

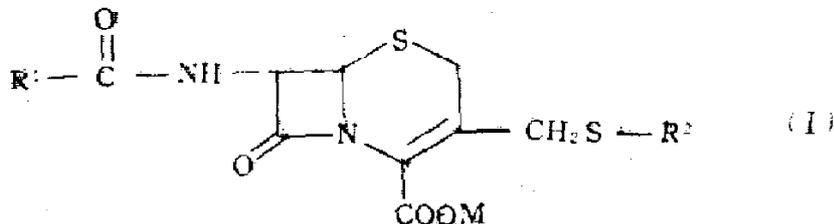
명세서

[발명의 명칭]

세팔로스포린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 그람양성 및 그람음성균의 항생작용에 특히 유용한 다음 일반식(1)의 세팔로스포린 유도체의 새로운 제조방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서,

R¹은(2-아미노-4-티아졸일)[(Z)-메톡시이미노] 메틸기를 나타내며,

R²는 2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아진-3-일기를 나타내며,

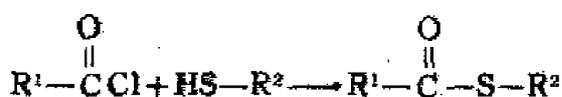
M은 수소, 나트륨 또는 보호기를 나타낸다.

본 발명의 방법은 공지된 일반적인 아실화 방법과는 다른 신규의 방법이다.

상기 일반식(1)의 세팔로스포린 유도체는 이미 문헌에 보고되어 있다. [참조 : 독일연방공화국 공개 특허 제2,922,036호] 공지의 아실화 방법에서는 세팔로스포린을 3위치에서 타올과 미리 반응시킨 후 아실화하기 때문에 수율면에서 바람직하지 못하므로 경제성이 낮다.

본 발명자는 이러한 공지 방법의 단점을 해소시키기 위해 연구를 거듭한 결과, 세팔로스포린 유도체를 경제적으로 제조할 수 있는 방법을 발견하게 되었다.

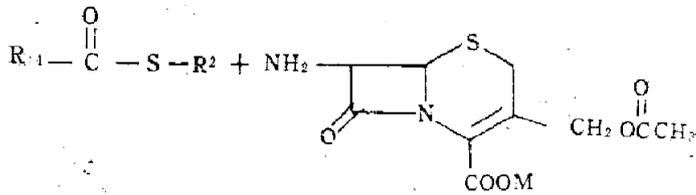
본 발명의 새로운 제조 방법을 반응도식으로 기재하면 다음과 같다.



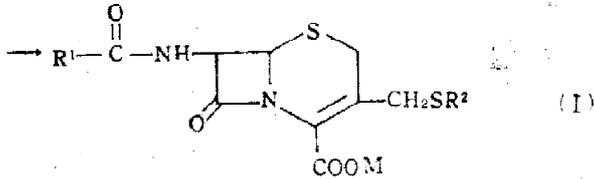
(II)

(III)

(IV)



(V)



(I)

상기 일반식에서, R¹, R² 및 M은 상기에서 정의된 바와 같다.

본 발명의 새로운 제조 방법을 일반적으로 서술하면 상기 일반식(II)의 아실클로라이드와 상기 일반식(III)의 티올을 반응시켜 얻어진 일반식(IV)의 티오에스테르를 상기 일반식(V)의 세팔로스포린과 반응시켜 상기 일반식(I)의 최종 생성물을 얻는 것이다. 이 목적에 사용되는 용매로서는 에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 아세톤, 메틸에틸케톤, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 트리클로로에탄, 에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 디메틸포름아미드 등이 있으며, 반응을 저해하지 않는 것이면 여하한 용매라도 좋다.

반응은 통상적으로 냉각하거나 실온에서 수행하나, 가온하에 수행할 수도 있다. 즉 통상 -20℃ 내지 35℃ 사이에서 반응하며, 바람직하기로는 -5℃ 내지 +5℃이다. 반응시간은 반응온도, 반응에 사용하는 화합물, 용매등에 따라 다르지만 수침분 내지 수침시간 내에서 적당히 선택되는데, 통상적으로는 30분 내지 48시간이며, 바람직하기로는 1시간내지 10시간이다.

본 발명은 앞에서 언급한 바와 같은 세팔로스포린 유도체를 매우 간단하게 제조할 수 있는 신규의 방법으로서 다음의 실시예로 더욱 자세히 설명하는 바, 이들 실시예으로써 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

[실시예 1]

가) 200밀리리터의 메틸렌클로라이드에 18그램의 2-(2-아미노-4-티아졸일)-2-[(Z)-메톡시이미노]아세틸클로라이드를 넣고 실온에서 교반한다.

나) 150밀리리터의 메틸렌클로라이드에 16그램의 2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-3-머캅토-5-옥소-1,2,4-트리아진을 넣고 실온에서 2시간 교반후 가)의 용액을 2시간에 걸쳐 가한다음, 트리엘틸아민으로 pH 6.5 내지 pH 7.0으로 맞추고 5시간동안 20℃ 내지 25℃에서 교반한후 다시 pH 6.5 내지 pH 7.0으로 맞추고 분액깔대기를 사용하여 100밀리리터의 증류수로 2회 세척한 다음 유기층은 분리한다.

다) 400밀리리터의 증류수에 27그램의 7-아미노 세팔로스포린산 및 14그램의 탄산칼륨을 녹인후 200밀리리터의 메틸렌클로라이드를 넣고 교반하면서 0℃ 내지 5℃에서 나)의 생성물을 1시간에 걸쳐 서서히 가하고 1시간 교반후 수층을 분리하여 400밀리리터의 메틸렌 클로라이드를 가하고 교반하면서 1N 염산으로 pH 2.0으로 맞추는 다음 유기층을 분리하여 100밀리리터의 증류수로 세척하고 다시 유기층을 분리하여 황산마그네슘으로 탈수하고 여과한 다음 감압 농축하여 남은 노란색 고체에 100밀리터의 아세톤을 넣어 완전히 녹이고 600밀리리터의 이소프로판올을 넣으면 결정이 석출된다. 이 결정을 여과하고 200밀리리터의 이소프로판올로 세척하여 40℃에서 일야건조하면 40그램의 결정이 얻어진다.

라) 270밀리리터의 아세톤 70밀리리터의 n-부탄올 및 100밀리리터의 증류수의 혼합용매에 40그램의 다)에서 생성된 결정을 녹인후 10.5그램의 나트륨2-에틸헥사노에이트를 270밀리리터의 n-부탄올에 녹인 용액을 가하고 1시간이상 교반하면 결정이 서서히 석출된다. 이 결정을 여과하고 100밀리리터의 아세톤으로 세척한후 40℃에서 일야건조하여 32그램의 7-[2-(2-아미노-4-티아졸일)-2-[(Z)-메톡시이미노]아세트아미도]-3-[[[(2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아진-3-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이싸이클로[4.2.0]옥텐-2-엔-2-키복실산디나트륨염] 하이드레이트를 얻는다.

[실시예 2]

가) 100밀리리터의 에틸아세테이트에 9그램의 2-(2-아미노-4-티아졸일)-2-[(Z)-메톡시이미노]아세틸클로라이드를 넣고 실온에서 교반한다.

나) 80밀리리터의 에틸아세테이트에 8그램의 2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-3-머캅토-5-옥소-1,2,4-트리아진을 넣고 실온에서 2시간 교반후 가)의 용액을 1시간에 걸쳐 가하고 트리엘틸아민으로 pH 6.5 내지 pH 7.0으로 맞추는 다음 5시간동안 교반한후 다시 pH 6.5 내지 pH 7.0으로 맞추고 분액깔대기를 사용하여 80밀리리터의 증류수로 2회 세척하고 유기층을 분리한다.

다) 150밀리리터의 증류수에 13.6그램의 7-아미노 세팔로스포린산 및 5.3그램의 탄산나트륨을 녹인다.

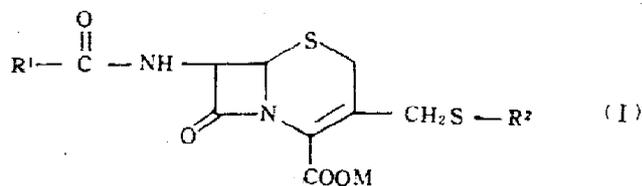
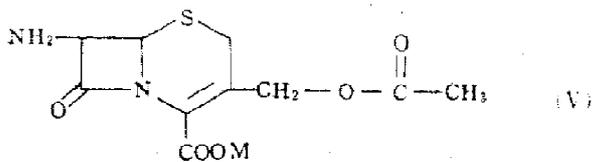
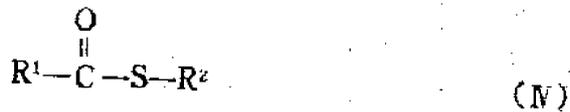
150밀리리터의 에틸아세테이트를 넣고 0°C 내지 5°C를 유지시키면서 나)의 생성물을 1시간에 걸쳐 서서히 가한후 1시간 이상 교반하고 수층을 분리한다. 수층에 150밀리리터의 에틸아세테이트를 가하고 교반하면서 1N 염산으로 pH 2.0으로 맞춘다음 유기층을 분리하여 80밀리리터의 증류수로 2회 세척하고 다시 유기층을 분리하여 황산 마그네슘으로 탈수하여 여과한 다음 농축하여 노란색 고체 약 29그램을 얻는다. 이 고체를 100밀리리터의 아세톤 및 10밀리리터의 증류수에 녹인후 8.5그램의 나트륨 2-에틸헥사노에이트를 100밀리리터의 아세톤에 녹인 용액을 가하고 씨딩한후 0°C 내지 5°C를 유지시키면서 2시간이상 교반한다.

결정형의 침전물을 여과하고 100밀리리터의 아세톤으로 세척한 후 40°C에서 일야 건조하여 16그램의 7-[2-(2-아미노-4-티아졸일)2-[(Z)-메톡시이미노] 아세트 아미도]-3-[[2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아진-3-일)티오]메틸]-8-옥소-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0] 옥텟-2-엔-2-카복실산디나트륨염 하이드레이드를 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(II)의 아실클로라이드와 다음 일반식(III)의 티올을 반응시켜 얻어진 다음 일반식(IV)의 티오에스테르를 다음 일반식(V)의 세팔로스포린과 반응기내 반응 시킴을 특징으로 하여 다음 일반식(I)의 세팔로스 포린유도체를 제조하는 방법.



상기 일반식에서 R¹은(2-아미노-4-티아졸일)[(Z)-메톡시이미노] 메틸기를 나타내며, R²는 2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아진-3-일기를 나타내며, M은 수소, 나트륨 또는 보호기를 나타낸다.