

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

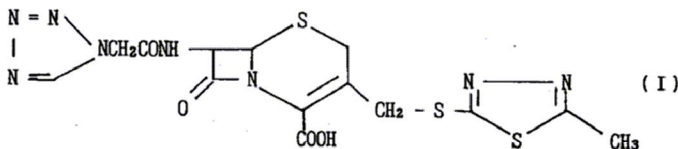
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 501/36	(45) 공고일자 1999년06월 15일	(11) 등록번호 10-0192616	(24) 등록일자 1999년01월29일
(21) 출원번호 10-1991-0024446	(65) 공개번호 특1993-0012790	(43) 공개일자 1993년07월21일	
(22) 출원일자 1991년12월26일			
(73) 특허권자 제일제당주식회사 손경식 서울특별시 중구 남대문로 5가 500번지			
(72) 발명자 이광혁 경기도 과천시 중앙동 주공아파트 1116-504 고동현 경기도 이천군 마장면 덕평란 산 522 김영진 서울특별시 강서구 화곡동 56-137 장명식 서울특별시 동작구 상도3동 355-69			
(74) 대리인 김동엽, 임석재			

심사관 : 김희수

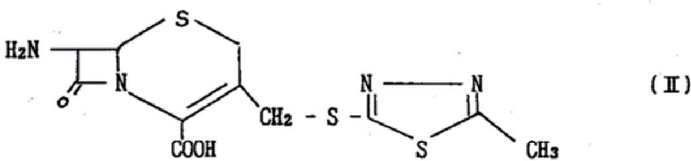
(54) 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸 1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펴-4-카르복실산의 제조방법

요약

본 발명은 항생물질로 유용한 구조식(I)의 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펴-4-카르복실산(일반명 세파존린)의 제조방법에 관한 것이다.



본 발명은 트리페닐포스핀(Ph_3P)과 헥사클로로에탄(C_2Cl_6)을 유기용매 중에서 1-(1H)-테트라졸-1-아세트산과 반응시켜 생성되는 구조식(IV)인 아실옥시포스포늄 클로라이드 유도체를 유리시키지 않고, 실릴화제 시약을 사용하여 구조식(II)의 화합물을 유기용매 중에서 염기 존재 하 또는 염기 존재 없이 실릴화 반응시켜 생성되는 화합물과의 아실화 반응시킴을 특징으로 하는 상기 구조식(I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



명세서

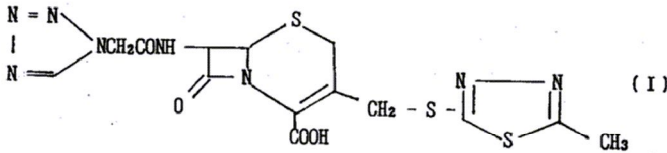
[발명의 명칭]

7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펴-4-카르복실산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

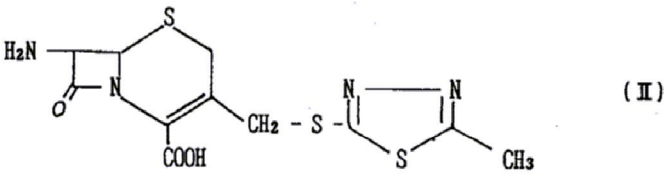
본 발명은 항생물질로 유용한 구조식(I)의 7-[1-(1H)-테트라졸일-아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펴-4-카르복실산의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 1



상기 구조식(I)의 아실화물을 제조하기 위한 기존의 방법을 알아보면 유기용매 중, 3차아민 존재하에서 구조식(III)의 화합물과 퍼바로일클로라이드와의 반응으로 산무수물 화합물을 얻어 구조식(II)의 화합물과 반응시켜 얻는 방법이(JP 55 - 49380) 있으나, 반응온도가 상당히 낮고, 퍼바로일클로라이드와 구조식(II)의 화합물이 반응하여 생성되는 부산물을 제거하기 위한 정제공정이 필요한바, 본 발명자들은 다음과 같은 합성경로를 완성하였다.

화학식 2

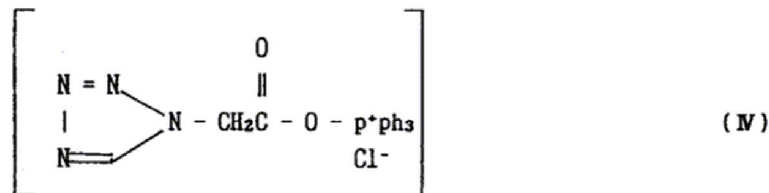


화학식 3



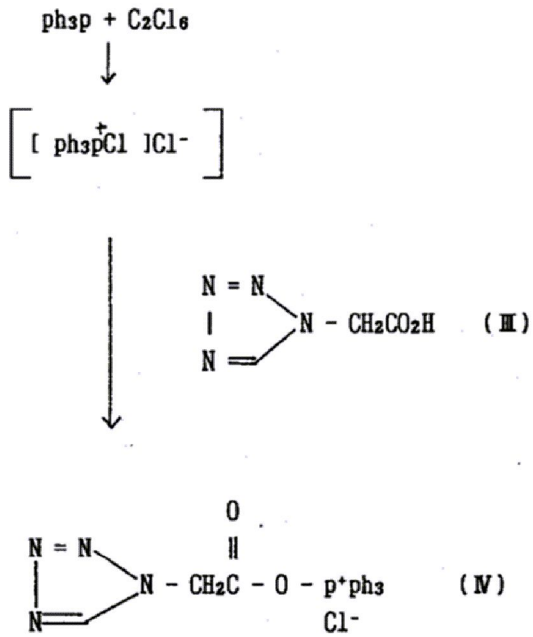
본 발명은 트리페닐포스핀(ph_3p)과 헥사클로로에탄(C_2Cl_6)을 유기용매 중에서 구조식(III)의 화합물과 반응시켜 생성되는 구조식(IV)의 아실옥시포스포니움클로라이드 유도체를 유리시키지 않고, 실릴화제 시약을 사용하여 구조식(II)의 화합물을 유기용매 중에서 염기 존재 하 또는 염기 존재 없이 실릴화 반응시켜 생성되는 화합물과의 아실화 반응시킴을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 4

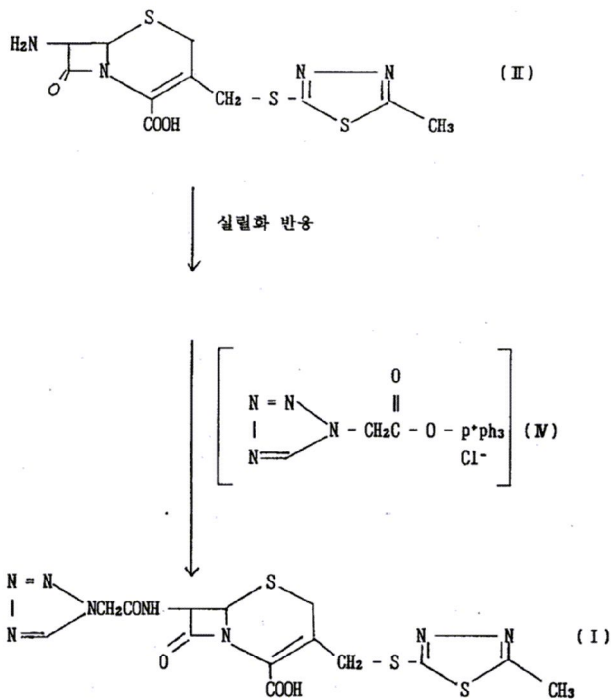


본 발명의 공정을 반응식으로 표시하면 다음과 같다.

반응식 1



반응식 2



본 발명자들은 세팔로스포린계 항생물질을 합성하는데 있어서 보다 개선된 합성공정을 연구하는 과정 중 T. Fujisawa 등에 의해 리튬 카르복실레이트 유도체를 디클로로포스포란과 반응시켜 아실옥시포스포니움 염 유도체를 생성시킨 다음 그리냐드 시약과 반응을 진행시켜 디케톤 화합물을 합성하는 문헌이 보고됨을 알게 되었다(Chem. Letters, 1267(1983)).

그래서 본 발명자들은 1 - (1H) - 테트라졸 - 1 - 아세트산과 7 - ACA(7 - 아미노세팔로스포란산) 및 그 유도체와의 아실화 반응을 진행시킴에 있어서 아실옥시포스포니움클로라이드 유도체로 생성한 후 유리시키지 않고 아실화 반응을 진행시킴으로써 좋은 품질과 수율로 최종생성물을 합성할 수 있었다.

아실옥시포스포니움 클로라이드 유도체를 합성하기 위하여 트리페닐포스핀과 헥사클로로에탄을 유기용매 중에서 반응시켜 디클로로포스포란을 생성한 후 1 - (1H) - 테트라졸 - 1 - 아세트산과 반응시켜 아실옥

시포스포니움 클로라이드 유도체를 합성할 수 있었다.

그러나, 위에서 합성된 아실옥시포스포니움 클로라이드를 유리시키기 위하여 플래쉬 컬럼 분리, 비극성 용매 중에서의 결정화 등의 방법을 시도하여 보았으나 화합물이 불안정하여 분해되므로 확인할 수 없었다. 그래서, $CDCl_3$ 을 용매로 사용하여 아실옥시포스포니움 클로라이드 유도체를 합성한 후, 직접 샘플링 하여 ^1H-NMR 로 구조를 확인할 수 있었다.

이들 반응 중에서 구조식(IV)의 화합물을 제조하기 위한 용매로는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등이 바람직하며 이 중 디클로로메탄이 가장 적합하다. 구조식(III)의 화합물에 대한 트리페닐포스핀 및 헥사클로로에탄의 사용량은 1.0 - 1.3 당량이 적당하며, 이 반응은 0 - 60°C에서 수행하는데 반응개시 후 1~4시간이 경과되면 구조식(IV)의 화합물이 생성된다.

구조식(II)의 화합물의 실릴화 반응 용매로는 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 아세토니트릴 등이 사용되며 이 중 디클로로메탄이 가장 적합하다. 실릴화제 시약으로는 디클로로디메틸실란, 클로로트리메틸실란, 헥사메틸디실라잔, N,O-비스-트리메틸실릴-아세트아미드, N,N-비스-트리메틸실릴 우레아 등이 적당하며, 구조식(II)의 화합물에 대하여 2.5~4.0 당량으로 사용된다. 적당한 염기로는 트리에틸아민, 파리딘, N,N-디메틸아닐린 등이 있다. 실릴화 반응은 10~45°C에서 0.5~1.0 시간 동안 진행 시킴이 적당하다.

아실화 반응으로 구조식(I)의 화합물을 제조하기 위한 반응온도는 -5~40°C가 적당하며, 반응시간은 1 - 3시간이 적당하다.

이 반응은 정량적으로 부반응 염이 진행되며, 반응이 종료되면 이어서 반응혼합물에 트리에틸아민, 탄산수소나트륨 등과 같은 염기 및 물을 넣고 교반시킨 다음 층을 분리시키고 물층에 유기용매를 넣어 pH를 등전점으로 조정시켜서 구조식(I)의 화합물을 침전 상태로 얻을 수 있다.

이상에서 보는 바와 같이 본 발명의 제조방법은 반응온도가 실온 근처에서 진행되고 반응이 완료 후, 쉽게 목적물을 분리해낼 수 있는 등의 장점이 있다. 따라서 본 발명의 제조방법은 기존의 제조방법에 비하여 제조공정이 간단하고 경제적인 제조공정이라 할 수 있다.

다음의 실시예에서 본 발명을 좀 더 구체적으로 설명한다.

[실시예 1]

A단계; 3구 플라스크에 트리페닐포스핀 12.14g, 헥사클로로에탄 10.96g 및 디클로로메탄 170.0ml를 넣고 25°C 정도에서 1시간 동안 교반시킨 다음 1H-테트라존 - 1 - 아세트산 5.93g을 넣고 25°C에서 1.5시간 동안 교반시킨다.

B단계; 3구 플라스크에 7-아미노-3-[(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸]세팔로스포탄산 12.65g, 디클로로메탄 230.0ml 및 트리에틸아민 9.28g을 넣은 다음 15°C 정도에서 클로로트리메틸실란 9.97g을 적가한 후, 1.0시간 동안 교반시킨 다음 A단계에서 얻어진 반응혼합물을 가한다. 20°C에서 2.0시간 동안 교반시킨 후 반응혼합물에 탄산수소나트륨 및 물 160.0ml를 넣고 교반시켜 물층을 분리시킨 다음 이소프로판올 56.0ml 및 아세토니트릴 24.0ml를 넣고 pH 2.2 정도로 조정하여 백색 결정을 석출시킨다. 이를 여과, 건조하여 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펩-4-카르복실산 14.42g(86.4%)을 얻는다.

IR(KBr) : 3285cm⁻¹, 2964cm⁻¹, 1775cm⁻¹, 1718cm⁻¹, 1674cm⁻¹

[실시예 2]

A단계; 실시예 1과 동일하게 진행한다.

B단계; 클로로트리메틸실란 대신에 N,O-비스-트리메틸실릴아세트아미드 22.38g을 사용하여 염기는 사용하지 않고 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후, 처리하여 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펩-4-카르복실산 14.72g(88.2%)을 얻는다.

[실시예 3]

A단계; 실시예 1과 동일하게 진행한다.

B단계; 디클로로메탄 대신에 테트라하이드로푸란을 동량 사용하며 실시예 1의 방법으로 반응시킨 후 탄산수소나트륨 및 물 180.0ml를 넣고 교반하면서 소금으로 포화시켜 물층을 분리한 후 이소프로판올 70.0ml 및 아세토니트릴 28.0ml를 넣고 pH=2.2 정도로 조정하여 백색 결정을 석출시킨다. 이를 여과 건조하여 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펩-4-카르복실산 13.70g(82.1%)을 얻는다.

[실시예 4]

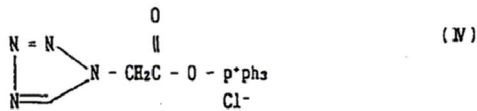
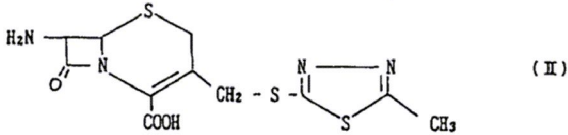
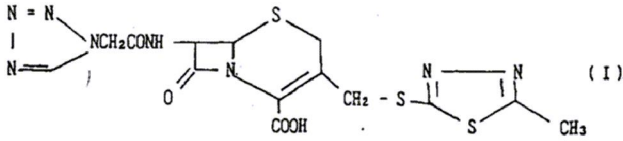
A단계; 실시예 1과 동일하게 진행한다.

B단계; N,O-비스-트리메틸실릴아세트아미드 대신에 헥사메틸-디실라잔 17.75g을 사용하여 실시예 2와 같이 반응 및 처리하여 7-[1-(1H)-테트라졸일아세트아미도]-3-[2-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸일)티오메틸]-3-세펩-4-카르복실산

(57) 청구의 범위

청구항 1

트리페닐포스핀(ph_3P)과 헥사클로로에탄(C_2Cl_6)을 유기용매 중에서 구조식(III)의 화합물과 반응시켜 얻은 구조식(IV)의 아실옥시포스포니움 클로라이드 유도체를 유리시키지 않고, 실릴화제 시약을 사용하여 구조식(II)의 화합물을 유기용매 중에서 염기 존재 하 또는 염기 존재 없이 실릴화 반응시켜 얻은 화합물과 아실화 반응시킴을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 화합물의 제조방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 유기용매는 디클로로메탄, 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 실릴화 시약은 디클로로디메틸실란, 클로로트리메틸실란, 헥사메틸디실라잔, N,O - 비스 - 트리메틸실릴 - 아세트아미드, N,N - 비스 - 트리메틸실릴우레아로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 염기는 트리에틸아민, 피리딘, N,N - 디메틸아닐린으로 구성된 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 아실화 반응은 - 5~40℃ 온도에서 1~3 시간 진행됨을 특징으로 하는 제조방법.