

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 501/34

(45) 공고일자 1984년 10월 11일  
(11) 공고번호 특허1984-0001616

(21) 출원번호	특1979-0003114	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1979년 09월 11일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	후지사와 야꾸힌 고오교오 가부시기가이샤 후지사와 도모기찌로오 일본국 오오사까시 히가시구 도오슈우마찌 4쵸오메 3반지		
(72) 발명자	다까스기 히사시 일본국 오오사까시 스미노에구 고하마니시 2-12-7 고오찌 히로무 일본국 사까이시 가나오까쵸오 1661-3 다까야 다까오 일본국 가와니시시 스이메이다이 10-5-87 마스기 다까시 일본국 도요나끼시 호다루가이께 기다마찌 3쵸메 17-15308고오 이필모		
(74) 대리인	이필모		

심사관 : 백남훈 (책자공보 제984호)

(54) 새로운 세펴화합물의 제조 방법

요약

내용 없음.

명세서

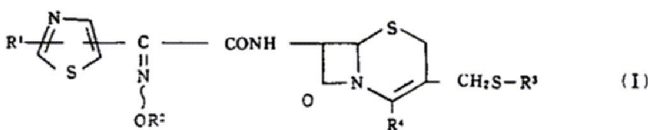
[발명의 명칭]

새로운 세펴화합물의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 특히 항균력이 있는 신규한 3,7-디치환된-3-세펴-4-카복실산과 그의 제약상 사용 가능한 염의 제조방법에 관한 것이다. 따라서 본 발명의 목적은 그람양성 및 음성균을 포함한 광범위한 병원성 미생물에 강력한 항균력을 나타내는 신규한 3,7-디치환된-3-세펴-4-카복실산 및 제약상 사용할 수 있는 그의 염을 제공하는 것이다.

본 발명에 따라 제공되는 세펴화합물은 하기식 (I)로 나타낼 수 있다.



상기식에서

R<sup>1</sup>은 아미노 또는 보호된 아미노

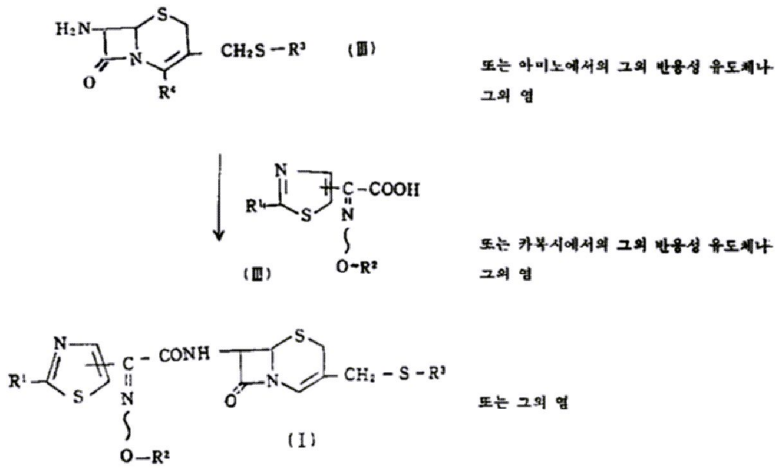
R<sup>3</sup>은 저급알킬, 아미노-(저급)-알킬, 보호된 아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, 보호된 하이드록시(저급)알킬, 저급알킬티오(저급)알킬, 카복시(저급)알킬, 에스테르화된 카복시(저급)알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>사이클로알킬, 저급 알케닐이나 저급 알키닐.

R<sup>3</sup>은 아미노(저급)알킬, 보호된 아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, 또는 아미노와 저급알킬로 치환된 복소환기.

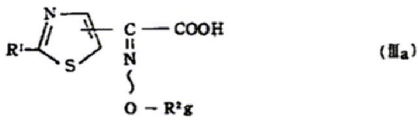
R<sup>4</sup>은 카복시 또는 보호된 카복시. 다만, R<sup>2</sup>가 저급알킬일 때 R<sup>3</sup>은 하이드록시(저급)알킬이나 아미노 및 저급알킬로 치환된 복소환기이다.

본 발명의 화합물 (I)은 다음 반응식에 나타난 바와 같은 방법으로 제조할 수 있다.

방법A : N-아실화

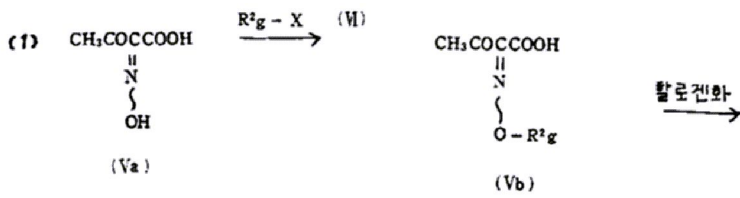


본 발명의 출발물질 중 방법 A에서 사용된 출발물질(III) 및 그의 에스테르와 그의 염들 중의 몇개는 신규물질이며 다음 식으로 나타낼 수 있다.



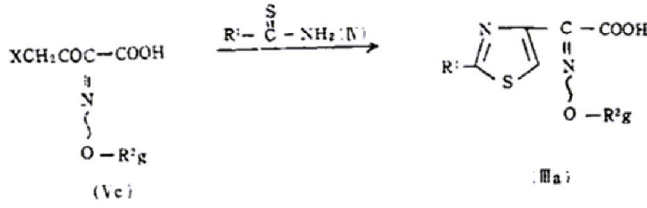
상기식에서 R<sup>1</sup>은 아미노 또는 보호된 아미노, R<sup>2</sup>g는 아미노(저급)알킬, 저급 알콕시카보닐아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, 보호된 하이드록시(저급)알킬, 저급 알킬티오(저급)알킬, 카복시(저급)알킬, 에스테르화된 카복시(저급)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬 또는 저급 알케닐이다.

출발물질(III<sub>a</sub>)는 아래 설명한 방법에 따라 제조될 수 있다.



또는 그의 에스테르나 그의 염

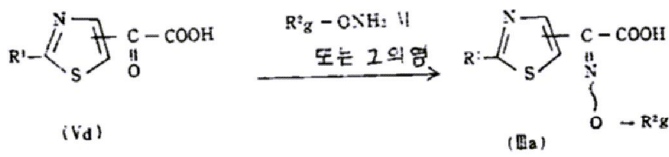
또는 그의 에스테르나 그의 염



또는 그의 에스테르나 그의 염

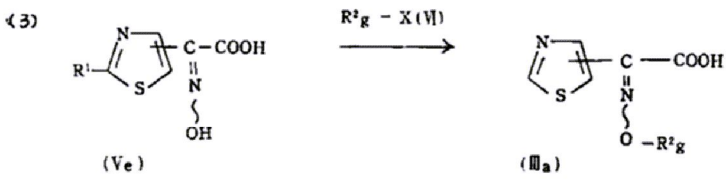
또는 그의 에스테르나 그의 염

(2)



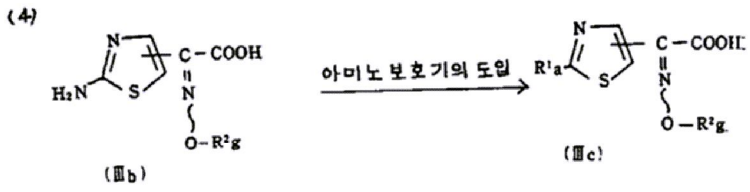
또는 그의 에스테르나 그의 염

또는 그의 에스테르나 그의 염



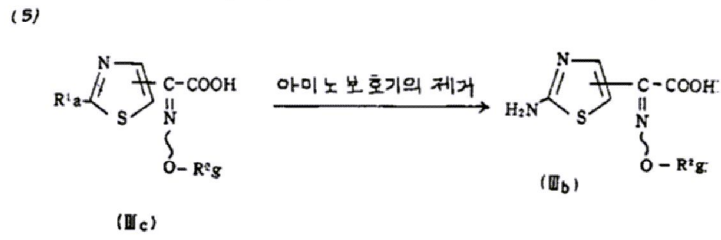
또는 그의 에스테르나 그의 염

또는 그의 에스테르나 그의 염



또는 그의 에스테르나 그의 염

또는 그의 에스테르나 그의 염



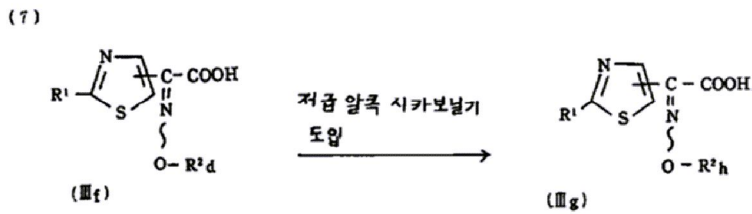
또는 그의 에스테르나 그의 염

또는 그의 에스테르나 그의 염



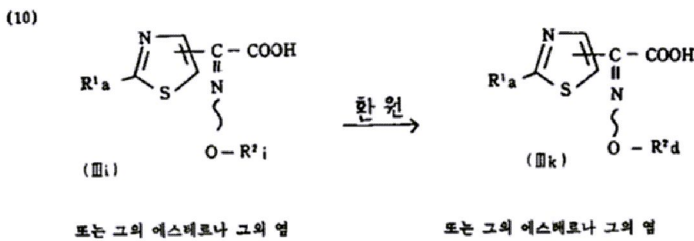
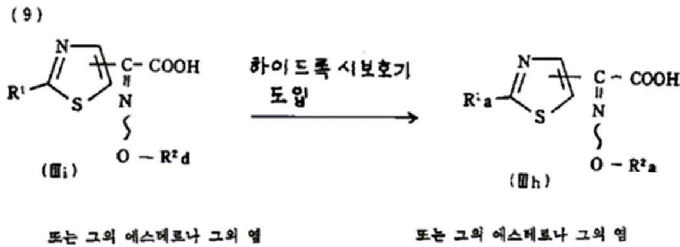
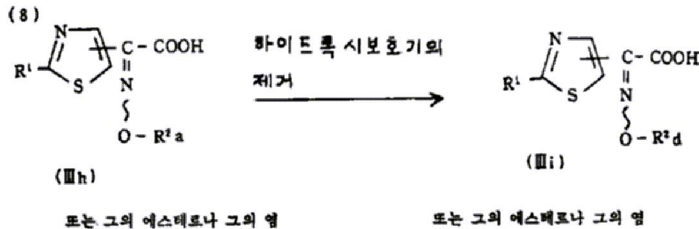
또는 그의 염

또는 그의 염



또는 그의 에스테르나 그의 염

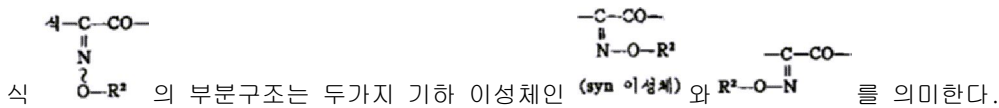
또는 그의 에스테르나 그의 염



상기식에서, R<sup>1</sup>과 R<sup>2g</sup>는 상술한 바와 같고, R<sup>1a</sup>는 저급알콕시카보닐아미노(저급)알킬, R<sup>2a</sup>는 보호된 아미노, R<sup>2b</sup>는 보호된 하이드록시(저급)알킬, R<sup>2d</sup>는 하이드록시(저급)알킬, R<sup>2h</sup>는 아미노(저급)알킬, R<sup>2i</sup>는 아지도(저급)알킬, X는 할로겐이고 Z는 에스테르화된 카복시이다.

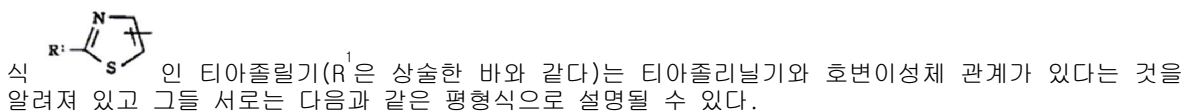
본 명세서에 기술된 용어와 정의는 아래 설명하는 바와 같다.

(a)



구조와 활성간의 관계에 있어서 화합물(1)의 syn 이성체가 상응하는 anti 이성체보다 훨씬 강력한 항균력을 가지며 따라서 화합물(1)의 syn 이성체가 치료와 예방적 가치면에서 상응하는 anti 이성체보다 더욱 바람직하다.

(b)



(여기서 R<sup>1</sup>은 상술한 바와 같고, R<sup>1</sup>'은 아미노 또는 보호된 아미노이다.)

따라서 상기 두개의 기들은 실질적으로 같고 이러한 기들로 된 호변체는 같은 화합물로 간주된다는 것을 알아야 한다. 그러므로 분자내에 이러한 기들을 가진 화합물의 두개의 호변형은 본 발명의 범주내에 포함

되며 "티아졸릴"이란 하나의 표현으로 표시하고 식  $\begin{matrix} \text{N} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$  으로 편이상 본 명세서 전반적으로 표현하였다.(여기서 R<sup>1</sup>은 상술한 바와 같다.)

위에서 기술했고 앞으로 기술할 본 명세서에서 본 발명의 범위에 포함시킬 여러가지 정의의 적당한 예와 설명은 아래 상세히 기술하는 바와 같다.

"저급"이란 특별한 규정이 없는한 1-6개의 탄소수를 가진 기를 말한다. "보호된 아미노" 보호된 아미노(저급)알킬"에서 "보호된 기"란 아실, 치환 또는 비치환된 아르(저급)알킬(예, 벤질, 벤즈하이드릴, 트리틸 4-메톡 시벤질, 3,4-디메톡 시벤질 등), 할로(저급)알킬(예, 트리클로로메틸, 트리클로로에틸, 트리플루오로메틸 등), 테트라하이드로 피라닐, 치환된 페닐티오, 치환된 알킬리덴, 치환된 아할킬리덴, 치

환된 사이클로리덴등과 같은 통상의 N-보호기를 말한다.

N-보호를 위한 적당한 아실은 지방족 아실기 및 방향족이나 복소 환링을 가진 아실기일 수 있다. 이러한 아실기의 예로는 저급알카노일(예, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 옥살릴, 석시닐, 피발로일 등), 특히 1-4개의 탄소수를 가진 것. 더욱 좋기로는 1-2개의 탄소수를 가진 것 ; 탄소수 2-7개인 저급 알콕시카보닐(예, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 1-사이클로 프로필에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐, t-펜틸옥시카보닐, 헥실옥시카보닐 등) 좋기로는 2-6개의 탄소를 가진 것 ; 저급 알칸설포닐(예, 메실, 에탄설포닐, 프로판설포닐, 이소프로판설포닐, 부탄설포닐 등) ; 아레네설포닐(예, 벤젠설포닐 토실 등) 아로일(예, 벤조일, 톨루오일, 나프토일, 프탈오일, 인단카보닐 등) ; 아르(저급)알칸오일(예, 페닐아세틸, 페닐프로피오닐 등) ; 아르(저급)알콕시카보닐(예, 벤질옥시카보닐, 페네틸옥시카보닐 등) 등이 있다.

상술한 아실은 할로겐(예, 염소, 브롬, 요오드나불소), 하이드록시, 시아노, 니트로, 저급알콕시(예, 메톡시에톡시프로폭시, 이소프로폭시 등) 저급알킬(예, 메틸에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸 등) 저급알케닐(예, 비닐, 알릴 등)아릴(예, 페닐, 톨릴 등) 등과 같은 1-3개의 적당한 치환기를 가질 수 있고 바람직한 예로는 모노(또는 디 또는 트리)할로(저급)알카노일(예, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리플루오로아세틸 등)이 있다. 또한 실란, 보론, 알루미늄이나 인화합물과 아미노기의 반응생성물도 N-보호기가 될 수 있다. 이러한 화합물의 적당한 예로는 트리메틸실릴 클로라이드, 트리메톡시 실릴 클로라이드, 보론트리클로라이드, 부톡시보론 디클로라이드 알루미늄 트리클로라이드, 디에톡시알루미늄 클로라이드 포스포러스 디클로라이드, 페닐포스포러스 디브로마이드 등이 있다.

"아미노(저급)알킬" "보호된 아미노(저급)알킬", "하이드록시(저급)알킬", "보호된 하이드록시(저급)알킬" "저급알킬티오(저급)알킬" "카복시(저급)알킬", "에스테르화된 카복시(저급)알킬" 및 "저급알콕시카보일 아미노(저급)알킬"에서 "저급알킬" 및 "저급알킬기"란 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등과 같은 1-6개의 탄소, 좋기로는 1-4개의 탄소를 가진 직쇄 및 분지쇄 알칸의 잔기를 말한다.

"보호된 하이드록시(저급)알킬"에서 "보호된 기"란 상술한 아실 등과 같은 통상의 O-보호기를 말한다.

"(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬"에는 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸이 있고, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬이 좋다. "저급알케닐"에는 비닐, 알릴, 1-프로펜일, 이소프로펜일, 부텐일, 이소부텐일, 펜텐일, 헥세닐 등과 같은 2-6개의 탄소, 좋기로는 5개의 탄소를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알켄의 잔기가 있다.

"저급 알킬닐"에는 에틸닐, 프로파길, 1-프로피닐, 3-부틸닐, 2-부틸닐, 4-펜틸닐, 3-펜틸닐, 2-펜틸닐, 1-펜틸닐, 5-헥시닐 등과 같은 2-6개의 탄소, 좋기로는 5개까지의 탄소수를 가진 직쇄 또는 분지쇄 알킨의 잔기가 있다.

"아미노(저급)알킬, 보호된 아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬이나 아미노 및 더급알킬로 치환된 복소환기"에서 "복소환기"란 산소, 황 또는 질소에서 선택된 최소한 하나의 이동원자를 함유한 불포화된 5-6원자의 복소환기를 말한다.

바람직한 복소환기는, 퓨릴같은 1-2개의 산소원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 ; 피롤릴, 이미다졸릴 피라졸릴 피리딜, 피롤릴 피리미디닐 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴(예, 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴 등) 테트라졸릴(예, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴 등) 등과 같은 1-4개의 질소원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 ; 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴(예, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴 등) 등과 같은 1-2개의 산소원자와 1-3개의 질소원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 ; 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴(예, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 등) 등과 같은 1-2개의 황원자와 1-3개의 질소 원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 등이다.

"보호된 카복시"에는 에스테르화된 카복시 아마이드화된 카복시 등이 있다. "에스테르화된 카복시"에서 "에스테르"와 "에스테르기"의 적당한 예로는 저급알킬에스테르(예, 메틸에스테르, 에틸에스테르 프로필에스테르, 이소프로필에스테르, 부틸에스테르 이소부틸에스테르 t-부틸에스테르 펜틸에스테르, t-펜틸에스테르, 헥실에스테르, 1-사이클로프로필 에틸에스테르 등) ; 저급 알케닐에스테르(예, 비닐에스테르 알릴 에스테르 등) ; 저급알킬닐에스테르(예, 에틸닐에스테르 프로피닐에스테르 등) ; 저급알콕시(저급)알킬 에스테르(예, 메톡시메틸에스테르 에톡시메틸에스테르, 이소프로폭시메틸에스테르, 1-메톡시에틸에스테르 1-에톡시에틸에스테르 등) ; 저급알킬티오(저급)알킬에스테르(예, 메틸티오메틸에스테르 에틸티오메틸 에스테르, 에틸티오에틸에스테르, 이소프로필티오에틸에스테르 등) ; 할로(저급)알킬에스테르(예, 2-요오드에틸에스테르, 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 등) ; 저급알칸오일옥시(저급)알킬에스테르(예, 이세톡시메틸에스테르, 프로피오닐옥시메틸에스테르, 부틸옥시메틸에스테르, 발레릴옥시메틸에스테르, 피발로일옥시메틸에스테르, 헥사노일옥시메틸에스테르, 2-이세톡시메틸에스테르, 2-프로피오닐옥시메틸 에스테르 등) ; 저급 알칸설포닐(저급)알킬에스테르(예, 메실메틸에스테르, 2-메실에틸에스테르 등) ; 아르(저급)알킬 예를들면 하나 또는 그 이상의 치환기를 가질 수 있는 페닐(저급)알킬에스테르(예, 벤질 에스테르 4-메톡시벤질에스테르, 4-니트로벤질에스테르, 페닐에스테르, 트리틸에스테르, 벤즈하이드릴 비스 메톡시페닐)메틸에스테르 3,4-디메톡시벤질에스테르 4-하이드록시-3,5-디-t-부틸에스테르 등) ; 하나 또는 그 이상의 치환기를 가질 수 있는 아릴에스테르(예, 페닐에스테르, 톨릴에스테르, t-부틸페닐에스테르 크실릴에스테르 메실틸에스테르, 쿠메닐에스테르, 살리실에스테르 등) ; 트리(저급)알킬실릴화합물 디(저급)알킬알콕시실릴화합물 또는 트리(저급)알콕시 실릴 화합물과 같은 실질 화합물과의 에스테르, 예를 들면, 트리(저급)알킬실릴에스테르(예, 트리메틸실릴에스테르, 트리에틸실릴에스테르 등) 디(저급)알킬알콕시실릴에스테르(예, 디메틸메톡시 실릴 에스테르, 디메틸에톡시실릴에스테르, 디메틸메톡시실릴에스테르 등) 또는 트리(저급)알콕시실릴에스테르(예, 트리메톡시실릴에스테르 트리에톡시실릴에스테르 등) 등이 있다.

특히 바람직한 에스테르의 예로는 니트로페닐(저급)알킬에스테르(예, 4-니트로벤질에스테르, 4-니트로펜에틸에스테르 등) 저급알킬에스테르(예, 메틸에스테르, 에틸에스테르, 프로필에스테르, 이소프로필에스테르, 부틸에스테르, 이소부틸에스테르, t-부틸에스테르 펜틸에스테르, 네오펜틸에스테르 헥실에스테르 등)이 있다.

"에스테르화된카복시(저급)알킬"에서 "에스테르화된 카복시기"는 상술한 에스테르화된 카복시의 예에서 언급한 바와 같다.

특히 R<sup>1-4</sup>의 바람직한 예를 설명하면 다음과 같다.

R<sup>1</sup>의 바람직한 예는 아미노 또는 아실아미노 [특히, 저급알칸 오일 아미노(예, 포름아미도, 아세트아미도 등)이나 트리할로(저급)알칸 오일 아미노(예, 트리플루오로아세트아미도 등)]이다.

R<sup>2</sup>의 바람직한 예는 저급알킬(예, 메틸, 에틸프로필, 이소프로필부틸, 이소부틸펜틸, 헥실 등), 아미노(저급)알킬(예, 아메노메틸, 아미노에틸 아미노프로필 등) 아실아미노(저급)알킬 [특히, 저급알콕시카보닐아미노(저급)알킬(예, 메톡시카보닐아미노메틸, 에톡시카보닐아미노에틸, 프로콕시카보닐아미노프로필, t-부톡시카보닐아미노에틸, t-부톡시카보닐아미노프로필 등)], 하이드록시(저급)알킬(예, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 하이드록시 프로필 등), 아실옥시(저급)알킬 [특히, 알카노일옥시(저급)알킬(예, 포르밀옥시메틸, 포르밀옥시에틸, 아세톡시에틸, 포르밀옥시프로필 등)] 저급알킬티오(저급)알킬(예, 메틸티오메틸, 메틸티오에틸, 에틸티오에틸 등), 카복시(저급)알킬(예, 카복시메틸, 카복시프로필 등), 에스테르화된 카복시(저급)알킬 [특히, 저급 알콕시카보닐(저급)알킬(예, 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸, t-부톡시카보닐메틸, 프로콕시카보닐메틸 등)], (3-8) 사이클로알킬 [특히, (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) 사이클로알킬(예, 싸이클로펜틸, 싸이클로헥실 등)], 저급 알케닐(예, 비닐, 알릴 등) 또는 저급알키닐(예, 에틸닐, 프로파길 등)이다.

R<sup>3</sup>의 바람직한 예는 아미노(저급)알킬, 저급알콕시카보닐아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬 또는 아미노와 저급알킬로 치환된 1-4개의 질소원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 [특히, 아미노(저급)알킬테트라졸릴(예, 1-아미노메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(3-라미노프로필)-1H-테트라졸-5-일 등), 저급알콕시카보닐아미노(저급)알킬테트라졸릴(예, 1-에톡시카보닐아미노메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(2-t-부톡시카보닐 아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(3-t-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일 등 하이드록시(저급)알킬 테트라졸릴(예, 1-하이드록시메틸-1H-테트라졸-5-일, 1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일, 1-(3-하이드록시프로필)-1H-테트라졸-5-일, 등) 또는 아미노와 저급알킬로 치환된 트리아졸릴(예, 4-아미노-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4-아미노-5-에틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 등)] 또는 아미노 저급알킬아니 저급 알콕시카보닐 아미노(저급)알킬로 치환된 1-2개의 황원자와 1-3개의 질소원자를 가진 불포화된 5-6원자의 복소환기 [특히, 아미노(저급)알킬티아디아졸릴(예, 5-아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일, 5-(2-아미노에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일, 등) 또는 저급알콕시 카보닐아미노(저급)알킬티아디아졸릴(예, 5-메톡시카보닐아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일, 5-t-부톡시카보닐아미노메틸, -1,3,4-티아디아졸-2-일, 5-(2-t-부톡시카보닐아미노에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일, 5-(2-t-부톡시카보닐아미노에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일 등)]이 있다.

R<sup>4</sup>의 바람직한 예로는 카복시가 있다.

화합물(I)의 적당한 "약제학적으로 허용 가능한 염"에는 통상의 비독성 염이 포함되며 예를들어 알카리 금속염(예, 소다염, 칼륨염 등) 및 알카리토류 금속염(예, 칼슘염, 마그네슘염 등)과 같은 금속염, 암모늄염, 유기산염(예, 염산염, 브롬산염, 황산염, 인산염, 탄산염, 중탄산염 등)과 같은 무기염기나 산과의 염, 유기염기나 산과의 염, 예를들면, 아민염(예, 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 프로카인염, 피콜린염, 디싸이클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, N-메틸글루카민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(하이드록시메틸아미노)메탄염, 페넬벤질아민염 등), 유기카복실 또는 설포산염(예, 아세트이트, 말레이트 락테이트 타트레이트, 메실레이트 벤젠 설포네이트, 토실레이트 등), 염기성 또는 산성아미노산염(예, 아르기닌염, 아스파탁산염, 글루타민산염, 라이신염, 세린염 등) 등이 있다.

본 발명의 목적화합물(I)의 제조 방법을 상세히 설명하면 다음과 같다.

방법A : N-아실화

화합물(I) 및 그의 염은 화합물(II) 또는 아미노에서의 그의 반응성유도체나 그의 염을 화합물(III) 또는 카복시에서의 그의 반응성 유도체나 그의 염과 β-락탐화학에서 잘 알려진 소위 아미드화 반응이란 통상의 방법에 따라 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물(II)의 아미노기에서의 적당한 반응성 유도체는 예를들어 이소시아나토, 이소티오시아나토, 화합물(II)를, 실질화합물(예, 트리메틸실릴 아세트아미드, 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 등), 알데히드 화합물(예, 아세트알데히드 이소펜트 알데히드, 벤즈알데히드, 살리실알데히드, 페닐아세트알데히드, p-니트로벤즈알데히드, m-클로로벤즈알데히드, p-클로로벤즈알데히드, 이드록시나프로알데히드, 푸르푸랄 티오펜 카보알데히드 등 또는 상응하는 하이드레이트, 아세탈, 헤미아세탈이나 그의 에놀레이트), 케톤화합물(예, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸아소부틸케톤, 아세틸아세톤, 에틸아세토아세테이트 등 또는 상응하는 케탈, 헤미케탈 또는 그의 에놀레이트), 인화합물(예, 포스포러스 옥시클로라이드, 포스포러스 클로라이드 등) 또는 유황화합물(예, 티오닐클로라이드 등)과 반응시켜 형성된 유도체 등과 같은 광범위한 아미드화 반응에 사용되는 통상의 반응성 유도체가 포함된다.

화합물(II)의 적당한 염은 화합물(I)에서 예를 든 바와 같다. 화합물(III)의 카복시에서의 적당한 반응성 유도체에는 산할라이드, 산부수물, 활성아미드, 활성에스테르 등이 포함되는데 좋기로는 산클로라이드나 산브로마이드 같은 산할라이드 : 치환된 인산(예, 디알킬인산, 페닐인산, 디페닐인산, 디벤질인산,

할로겐화인산 등), 디알킬이인산 아황산, 티오황산, 황산알킬카본산, 지방족카복실산(예, 피발릭산, 펜타노산, 이소펜타노산, 2-에틸부티르산, 트리클로로초산 등), 방향족 카복실산(예, 벤조산 등)과 같은 산과의 혼합산무수물 : 대칭산하이드라이드 : 이미디클, 4-치환된 이미디클, 디메틸 파라클, 트리아졸이나 테트라졸과의 활성산아마이드 : 활성에스테르(예, 시아노메틸에스테르, 메톡시메틸에스테르, 디메틸아미노메틸에스테르, 비닐에스테르, 페넨파릴에스테르, p-니트로페닐에스테르, 2,4-니트로페닐에스테르, 트리클로로페닐에스테르, 펜타클로로페닐에스테르, 메실페닐에스테르, 페닐아조페닐에스테르, 페닐티오에스테르, p-니트로페닐에스테르, p-크레실티오에스테르 카복시메틸티오에스테르 피라닐에스테르, 피리달에스테르, 피페라달에스테르, 8-퀴놀린티오에스테르, 또는 N,N-디메틸하이드록실아민, 1-하이드록시-2-(1H)-피리돈, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시프탈이미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 1-하드록시-6-크로로벤조트리아졸 등과 같은 N-하이드록시 화합물과의 에스테르) 등이 있다.

화합물(III)의 적당한 염에는 알칼리금속염(예, 소다염, 칼륨염 등) 및 알칼리토금속염(예, 칼슘염, 마그네슘염 등)과 같은 무기염기와 염, 3급아민(예, 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, N,N-디메틸아닐린염, 피리딘염 등)과 같은 유기염기와 염, 무기산과의염(예, 염산염 브롬산염 등) 등이 있다.

화합물(II)와 (III)의 적당한 반응성유도체는 실제로 사용되는 화합물(II)와 (III)의 종류와 반응조건에 따라 상기에서 임의로 선택할 수 있다. 이 반응은 물, 아세톤, 디옥산아세토니트릴, 클로로포름 벤젠, 메틸렌클로라이드, 에틸렌클로라이드, 테트라하이드로퓨란, 에틸 아세테이트 N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 반응에 역효과를 나타내지 않는 다른 용매 또는 그의 임의의 혼합물과 같은 통상의 용매내에서 보통 수행된다. 아실화제(III)이 이 반응에서 유리산이나 염의 형태로 사용될 때는 이 반응은 카보디이미드 화합물(예, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, N-사이크로헥실-N'-모르폴리노에틸카보디이미드, N-사이크로헥실-N'-(4-디에틸아미노사이크로헥실) 카보디이미드, N,N'-디에틸 카보디이미드, N,N'-디이소프로필 카보디이미드, N-에틸-N'-(3-디에틸아미노프로필) 카보디이미드 등), 비스이미다졸린 화합물(예, N,N-카보닐비스(2-메틸이미다졸) 등), 비스이미다졸린(예, 펜타메틸젠케텐-N-사이크로헥실이민, 디페닐케텐-N-사이크로헥실이민 등), 올레핀성 또는 아세틸렌성 에테르화합물(예, 에톡시아세틸렌, β-클로로비닐에틸에테르 등), 1-(4-클로로벤젠설포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸, N-에틸벤즈이소사졸리움염, N-에틸-5-페닐이소사졸리움-3'-설포네이트, 포스플러스화합물(예, 폴리인산, 트리아킬포스파이트, 에틸폴리포스페이트, 이소프로필폴리포스페이트, 포스플러스 옥시클로라이드, 포스플러스 트리클로라이드, 디메틸 클로로포스파이트, 오르토펜렌 클로로포스파이트 등), 티오닐클로라이드, 옥살릴클로라이드, 디메틸포름아미드를 티오닐클로라이드, 포스포릴클로라이드, 포스겐 등과 반응시켜 제조한 빌스마이어시약과 같은 축합제의 존재하에 수행하는 것이 좋다.

반응온도는 중요하지 않고 보통 냉각하에서나 실온에서 수행한다. 화합물(I)의 syn 이성체만을 선택적으로 고수율로 얻기 위해서는 아실화제(III)의 syn 이성체를 사용하고 선택된 반응조건하에 반응을 진행시키는 것이 좋다. 즉, 화합물(I)의 syn 이성체는 화합물(II)를 아실화제(III)의 syn 이성체와 예를 들어 상기한 빌스마이어 시약존재하에 중성상태에서 반응시켜 선택적으로 고수율로 얻을 수 있다.

목적화합물(I)이나 그의 염은 항균제로 유용하다.

상기한 바와 같은 방법에 따라 얻어진 화합물은 통상의 방법으로 분리되고 정제될 수 있다. 목적화합물(I)이 R<sup>1</sup>은 유리아미노, R<sup>2</sup>에 유리아미노(저급)알킬, R<sup>3</sup>에 유리아미노(저급)알킬-치환된 복소환기 또는 R<sup>4</sup>에 유리카복시를 가진 경우, 통상의 방법에 따라 제약상 사용가능한 그의 염으로 전환시킬 수 있다.

목적화합물(I)이나 제약상 사용가능한 그의 염은 그람양성균 및 그람음성균을 포함한 광범위한 병원성 미생물의 성장을 억제하는 높은 항균력을 나타내며 항균제로서 유용하다.

화합물(I)의 유용성을 입증하기 위하여 몇가지 대표적인(I) 화합물의 시험데이터를 아래에 나타내었다.

1. 시험관내 항균력 시험

(1) 시험방법

시험관내 항균력은 아래 기술하는 바와같은 두배의 아가플레이트 희석법에 의해 측정되었다. 트립티카세 소이브로스에 각균주를 하룻밤 배양한것 1루프를 여러가지 농도의 시험화합물을 함유한 하트인퓨션아가(HI-아가)에 도말하고 37°C에서 20시간 동일 배양하였다. 최소 억제농도(MIC)는 µg/ml로 나타내었다.

(2) 시험화합물

1 : 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(3-아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-(5-아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산 트리하이드로클로라이드(syn 이성체)

2 : 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-아미노에폭시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-아미노에틸-1H-테트라졸-5-일)]티오메틸-3-세펩-4-카복실산 산트리하이드로클로라이드(syn 이성체)

3 : 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-카복시메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-아미노에틸-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체)

4 : 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-하이드록시메톡시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산하이드로클로라이드(syn 이성체)

5 : 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체)



(3) 시험결과(MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ))

시험균주	화합물번호	1	2	3	4	5
에스케리치아콜라이 NIHJ JC-2		0,200	0,390	0,100	0,200	0,390
크렙시엘라뉴모니아에 20		0,200	0,100	0,100	0,050	2,100
프로테우스볼가리리 2		1,560	1,560	0,050	0,050	0,050
세라타아마르세센스 35		100,000	3,130	12,500	25,000	50,000
엔테로박테리오파기에 60		6,250	1,560	12,500	25,000	50,000
엔테로박테리아에로제네스 20		6,250	0,390	6,250	12,500	6,250

예방이나 치료용으로 투여하기 위해서 본 발명의 화합물(1)은 활성물질로서 이 물질을 경구, 주사 또는 외용에 적합한 유기나 무기고체 또는 액체성분 같은 제약상 허용되는 담체와 혼합시킨 통상의 약제형태로 사용된다. 이 제제는 캡슐, 정제, 당의정, 연고제나 좌제같은 고체형태나 용액제, 현탁제, 유탁제 같은 액체 형태일 수 있다. 필요하다면 이 제제에 보조제, 안정제, 습윤제나 유향제, 완충제 및 다른 통상 사용되는 부가제를 넣을 수 있다.

이 화합물의 용량은 다양하고 연령, 환자의 상태, 질병의 종류 감염정도 사용되는 활성물질이 종류 등에 따라 좌우되지만 활성물질(1) 약 50mg, 100mg, 250mg 및 500mg의 평균적인 단일용량이면 병원성 박테리아에 기인한 감염질환치료에 충분하다.

일반적으로 활성물질(1)은 1mg/kg-100mg/kg 바람직하기로는 5mg/kg-50mg/kg의 용량으로 투여할 수 있다.

다음 제조예와 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하기 위한 목적만으로 주어진 것이다.

## [제조예 1]

(1) 알릴브로마이드 2.91g을 얼음으로 냉각시키면서 에틸 2-(2-트리틸아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세테이트(syn 이성체) 10g, N,N-디메틸포름아미드 100ml 및 탄산칼륨 4.54g을 교반한 현탁액에 5분간 적가하고 같은 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 물 200ml를 가한 후 이용액을 디에틸에테르로 2회 추출하였다. 추출액을 포화식염 수용액으로 씻고 황간마그네슘상에서 건조시킨 다음 진공농축시키고 잔사를 n-헥산과 디에틸에테르의 용액으로 부수고 침전을 여과하여 모아 m.p. 130-132°C인 에틸 2-(2-트리틸아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세테이트(syn 이성체) 9.4g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\text{max}}$  : 3380, 1735, 1520, 1550  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.08(3H, t, J=7Hz), 3.96(2H, q, J=7Hz), 4.54(2H, 넓은 d, J=5Hz : 5.0-5.5(2H, m) 5.6-6.3(1H, m) 6.90(1H, 넓은 s), 7.74(1H, s)

(2) 메틸 2-(2-트리틸아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세테이트(syn 이성체) 8.7g, 50%포름산 42.5ml 및 테트라하이드로퓨란 42.5ml의 용액을 60°C에서 40분간 교반하였다. 이 용액을 진공에서 농축시킨 후 잔사를 에틸아세테이트에 용해하고 중조수용액과 포화식염 수용액으로 차례로 씻고 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 이 용액을 진공농축시킨 후에 잔사를 실리카겔 상에서, 벤젠과 에틸아세테이트로 차례로 컬럼크로마토그래피하여, m.p. 102-104°C인 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세테이트(syn 이성체) 3.7g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\text{max}}$  : 3460, 3260, 3130, 1725, 1620, 1540, 1460  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.25(3H, t, J=7Hz), 4.30(2H, q, J=7Hz), 4.61(2H, d, d, J=5Hz 1Hz), 5.0-5.5(2H, m), 5.6-6.5(1H, m), 6.95(1H, s), 7.28(2H, s).

(3) 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세테이트(syn 이성체) 3.6g 2-N수산화나트륨 수용액 14.1ml, 테트라하이드로퓨란 14.1ml 및 메탄올 15ml의 용액을 40°C에서 1.5시간 동안 교반하고 생성된 용액을 진공농축시켜 잔사를 물에 용해하였다. 10% 염산으로 이용액의 pH를 얼음냉각시키면서 2.8로 맞춘 다음 침전을 여과하여 모아 물과 아세톤으로 차례로 씻고 건조시켜 m.p. 187°C(분해)인 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노초산(syn 이성체) 1.91g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\text{max}}$  : 3350, 1630, 1580, 1460  $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 4.61(2H, d, J=6Hz), 5.1-5.5(2H, m), 5.7-6.2(1H, m), 6.84(1H, s), 7.25(2H, 넓은 s)

## [제조예 2]

(1) 에틸 2-하이드록시이미노-3-옥소부티레이트(syn 이성체) 56.7g, N,N-디메틸포름아미드 280ml, 탄산칼륨 72.3g 및 프로파길브로마이드 43g의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 에틸 2-프로파길옥시이미노-3-옥소-부티레이트(syn 이성체) 71.2g을 얻었다.

IR(필름)  $\nu_{\text{max}}$  : 3280, 3220, 2120, 1735, 1670  $\text{cm}^{-1}$

(2) 에틸 2-프로파길옥시이미노-3-옥소부티레이트(syn 이성체) 71.2g 초산 81ml 및 설퍼릴 클로라이드 50.2g의 혼합물을 40°C에서 10분간 실온에서 5.5시간 동안 교반하고 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 에틸 4-클로로-3-옥소-2-프로파길옥시이미노부티레이트(syn 이성체) 61.6g(유상)을 얻었다.

IR(필름)  $\nu_{\max}$  : 3300, 2130, 1745, 1720, 1675 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  ( $\text{CCl}_4$ , ppm) : 1.39(3H, t, J=7Hz), 2157(1H, t, J=2Hz), 4.36(2H, q, J=7Hz), 4.56(2H, S), 4.86(2H, d, J=2Hz).

(3) 에틸 4-클로로-3-옥소-2-프로파길옥시이미노부티레이트(syn 이성체) 61g, 티오우레아 20g, 소듐아세테이트 3-하이드레이트 35.8g, 물 150ml 및 에탄올 180ml의 혼합물을 40°C에서 1.25시간 동안 교반하고 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세테이트(syn 이성체) 35.6g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3290, 2220, 17293 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 1.28(3H, t, J=7Hz), 3.49(1H, t, J=3Hz), 4.31(2H, q, J=7Hz), 4.76(2H, d, J=3Hz), 6.95(1H, S), 7.29(2H, S).

(4) 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트(syn 이성체) 2.8g, 메탄올 23ml, 테트라하이드로퓨란 20ml 및 1-수산화나트륨 수용액 22.17ml의 혼합물을 30°C에서 5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노초산(syn 이성체) 1.924g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 12190, 1740 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 3.47(1H, t, J=1.5Hz), 4.74(2H, d, J=1.5Hz), 6.90(1H, S),

### [제조예 3]

(1) 에틸 2-하이드록시이미노-3-옥소부티레이트(syn 이성체), 15.7g, 2-브로모에틸벤조에이트 27.5g 탄산칼륨 20.7g, N,N-디메틸포름아미드 25ml 및 에틸아세테이트 25ml의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이 용액을 통상의 방법대로 처리하여 에틸 2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)-3-옥소부티레이트(syn 이성체) 28g을 얻었다.

(2) 2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)-3-옥소-부티레이트(syn 이성체) 28g, 설퍼릴클로라이드 13.5g 및 초산 30ml의 용액을 40°C에서 10분간, 실온에서 5.5시간 동안 교반하고 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 에틸 2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)-4-클로로-3-옥소부티레이트(syn 이성체) 29g을 얻었다.

(3) 에틸 2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)-4-클로로옥-3-소부티레이트(syn 이성체) 29g, 티오우레아 7.76g, 소듐아세테이트 8.37g, 물 75ml 및 에탄올의 혼합물을 40°C에서 1.25 시간 동안 교반하고 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)아세테이트(syn 이성체) 9g을 얻었다.

NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 1.28(3H, t, J=7Hz), 4.34(2H, q, J=7Hz), 4.56(4H, m), 6.44(2H, 넓은 S), 6.68(1H, S), 7.68, 7.34(3H, m), 8.06(2H, d, d, J=8Hz, 2Hz)

(4) 1N-수산화나트륨 수용액 35ml, 메탄올 40ml 및 테트라하이드로 퓨란 40ml의 혼합물에 에틸 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-벤조일옥시에톡시이미노)아세테이트(syn 이성체) 8.5g을 넣은 용액을 40ml에서 9 시간 동안, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-하이드록시에톡시이미노)초산(syn 이성체) 3.3g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3350, 3075, 1680, 1620 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 3.64(2H, t, J=5Hz), 4.10(2H, t, J=5Hz), 6.84(1H, S), 7.16(2H, m)

(5) 포름산 1.6g과 무수초산 3.6g의 용액을 50°C에서 1시간 동안 교반하고 냉각시킨 후 이 용액에 2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-하이드록시에톡시이미노)초산(syn 이성체) 1g을 가하고 실온에서 3시간 교반하였다. 이 용액에 디이소프로필에테르를 가하고 침전을 여과재 버리고 여액을 진공 농축시킨 다음 잔사를 디이프로필에테르로 진탕하고 침전을 여과하여 모아 2-(2-포름아미도티아존-4-일)-2-(2-포르밀옥시에톡시이미노)초산(syn 이성체) 0.17g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3200, 1710, 1690 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , ppm) : 4.38(4H, S), 7.58(1H, S), 8.26(1H, S), 8.54(1H, S)

### [제조예 4]

(1) 클로로메틸티오메탄 7.97g, 분말요오드화칼륨 15.1g 및 아세톤 79ml의 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고 생성된 혼합물을 여과한 다음 소량의 아세톤으로 씻었다. 세척액과 여액을 합하여 아세톤 300ml 에 에틸 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노 아세테이트(syn 이성체) 17.5g 및 분말탄산칼륨 15.5g을 교반한 현탁액에 가하고 이 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고 여과하여 아세톤으로 씻었다. 세척액과 여액을 합하여 진공농축시키고 잔사를 에틸아세테이트에 용해시킨 다음 포화식염 수용액으로 2 회 씻고 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공농축시켰다. 유상의 잔사를 실리카겔상에서 컬럼크로마토그래피하고 클로로포름으로 용출시켜 에틸 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메틸티오에톡시이미노 아세테이트(syn 이성체) 2.4g을 얻었다. m.p. 130-131°C

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3160, 3125, 3050, 1740, 1695 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.32(3H, t, J=7Hz), 2.22(3H, S), 4.38(2H, q, J=7Hz), 5.33(2H, S), 7.67(1H, S), 8.56(1H, S)

(2) 에틸 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메틸티오메톡시이미노아세테이트(syn 이성체, 2.4g), 1N-소디움하이드록사이드 23.8ml 및 메탄올 19.8ml의 혼합물을 30°C에서 2.5시간 교반하고 이 용액을 10% 염산으로 pH 7로 맞추고 다음 메탄올을 진공증류 시켰다. 이 수용액을 얼음으로 냉각시키면서 10% 염산으로 pH1로 맞추고 에틸아세테이트 3회 추출하고 추출액을 포화식염 수용액으로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시킨 다음 진공농축시켜 m.p. 157°C(분해)인 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메틸티오메톡시이미노아세트산(syn 이성체) 1.13g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3210, 3160, 3075, 1700, 1555 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2.24(3H, S), 5.31(2H, S), 7.61(1H, S), 8.57(1H, S), 12.73(1H, S)

[제조예 5]

에탄올 400ml에 N-프탈이미드옥시메틸프탈이미드 38.4g을 넣은 현탁액에 하이드라진 하이드레이트 13.2g을 65°C에서 가하고 65-70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액에 얼음으로 냉각시키면서 농염산 28ml와 물 280ml를 가한 후 불용물질을 여과해 버리고 여액을 진공 농축하고 에틸아세테이트로 씻고 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH7.0으로 맞추었다. 이 용액을 에틸아세테이트로 씻은 후에 에탄올 400ml와 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)글리옥살산 16.0g을 가하고 실온에서 pH 4.5-4.8로 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 제거시키고 잔사에 에틸아세테이트를 가하고 용액을 농염산으로 pH 0.3으로 맞추었다. 수용액을 분리하여 10% 수산화나트륨 용액으로 pH 5.6으로 맞추고 여기에 디옥산 600ml, 트리에틸아민 16.0g, 및 2-t-부톡시카보닐옥시이미노-2-페닐아세트니트릴 23.6g을 가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공 제거시킨 후 잔사를 에틸아세테이트를 가했다.

이 혼합물을 얼음으로 냉각시키면서 10% 염산으로 pH 2.0으로 맞추고 유기층을 분리하여 포화식염수용액으로 씻었다. 이 용액을 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 진공 증발시킨 다음 잔사를 디이소프로필로진탕하여 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-t-부톡시카보닐아미노에톡시 이미노)아세트산 (syn 이성체) 13.3g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3140, 1698, 1604 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.37(9H, S), 3.02(2H, S), 3.97(2H, m), 7.33(1H, S), 8.50(1H, S)

[제조예 6]

피리딜 20ml에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-아지도 에톡시이미노)아세트산(syn 이성체) 3.4g과 비스(트리메틸실)아세트라미드 5.4g을 넣은 용액에 트리메틸 실릴포스파이트 8.0g을 가하고 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 생성된 용액에 5-10°C에서 물 10ml를 가하고 진공증발시켰다.

이 잔사에 물과 에틸아세테이트를 가하고 10% 염산으로 pH 1.5 맞추었다. 수층을 분리하여 10% 수산화나트륨으로 pH 7.0으로 맞추고 여기에 디옥 산 30ml, 트리에틸아민 6.0g 및 2-t-부톡시카보닐옥시이미노-2-페닐아세트니트릴, 4.9g을 가하고 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 진공제거한 후 잔사에 에틸아세테이트를 가하고 얼음으로 냉각시키면서 10% 염산으로 pH 6.0으로 맞추었다. 수용액을 분리하여 에틸아세테이트를 가하고 얼음으로 냉각시키면서 10% 염산으로 pH 2.0으로 맞추고 에틸아세테이트층을 분리하여 포화식염 수용액을 씻고 황산마그네슘상에서 건조시켰다. 이 용액을 진공농축시켜 잔사를 디이소프로필에테르로 부수어 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-t-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트산(syn 이성체) 1.7g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3140, 1698, 1604 $\text{cm}^{-1}$

[제조예 7]

100% 하이드라진 하이드레이트 10.0g, N-프탈이미도옥시프로필프탈이미드 35g, 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)글리옥살산 8.86g 및 2-t-부톡시카보닐옥시이미노-2-페닐아세트니트릴 29.6g을 실시예 5와 유사한 방법으로 처리하여 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-t-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)아세트산(syn 이성체) 6.0g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3360, 3170, 1700, 1570, 1540 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.40(9H, S), 1.80(2H, m), 3.07(2H, m), 4.18(2H, t, J=8Hz), 7.57(1H, S), 8.57(1H, S), 12.7(1H, 넓은 S).

[제조예 8]

(1) 디옥산 710ml에 N-(3-하미노트로필)아세트아미드 146g을 넣은 용액을 물 620ml에 97% 수산화나트륨 52g을 넣은 용액에 가하고 여기에 35분간 -1-3°C에서 카본디설파이드 96g을 적가하였다.

이 혼합물을 0-2°C에서 1시간 동안 교반하고 소듐 N-(3-아세트아미도프로필)디티오카바메이트를 함유한 혼합물에 0-5°C에서 35분간에 걸쳐 요오드화메틸 179g을 적가한 다음 생성된 혼합물을 같은 온도에서

3시간 교반하였다. 반응혼합물로 부터 디옥산을 진공증류하고 잔사를 에틸아세테이트(300ml, 200ml × 4)로 추출하였다. 추출액을 황산마그네슘상에서 건조시키고 진공농축하여 유상의 메틸 N-(3-아세트아미도프로필)디티오카바메이트 193.18g을 얻었다.

(2) 디옥산 610ml에 메틸 N-(3-아세트아미도프로필)디티오카바메이트 193g을 넣은 용액과 물 500ml에 소듐아자이드 79.42g을 넣은 용액의 혼합물을 4시간 동안 교반하면서 환류시켰다. 디옥산을 증류해버리고 남은 수층을 디에틸에테르(150ml × 2)로 씻고 17.5% 염산으로 pH 1로 조절하고 빙욕상에서 냉각시켰다. 침전을 여과에 의해 모아 냉수를 씻어 m.p. 152-154°C인 백색분말상태의 1-(3-아세트아미도프로필)-1-테트라졸-5-이올 91.75g을 얻었다.

NMR( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 1.87(3H,S), 1.97(2H,m), 3.17(2H, m), 4.28(2H,t,J=7Hz), 7.9(1H, 넓은 S), 15.0(1H, 넓은 S).

(3) 1-(3-아세트 아미도프로필)-1H-테트라졸-5-티올 85g과 6N-염산 1ℓ의 혼합물을 교반하면서 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 진공농축시키고 침전을 여과하여 모아 핵산과 디에틸에테르로 씻어 1-(3-아미노프로필)-1H-테트라졸-5-티올염산염 67.15g을 얻었다.

N.M.R. ( $D_2O$ )

$\delta$  : 2.45(2H,m), 3.23(2H,t,J=7Hz), 4.05(2H,t,J=7Hz)

(4) 디옥산 30ml에 2-t-부톡시카보닐옥시이미노-2-페닐아세토니트릴 12-3g을 넣은 용액을 얼음으로 냉각시키면서 -1H-테트라졸 5-티올 염산염 9.78g과 트리메틸아민 11.1g을 디옥산 25ml와 물 25ml의 혼합물에 넣어 교반한 용액에 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.75시간 동안 교반하였다. 디옥산을 증류하고 잔사에 디에틸에테르와 소량의 물을 가하고 진탕한 후에 수층을 분리시키고 유기층은 10% 탄산칼륨으로 2회 추출하였다. 이 추출액을 분리된 수층과 합하여 디에틸에테르로 3회 씻고 염산으로 pH 1로 맞춘 다음 디에틸 에테르로 추출하였다. 이 추출액을 물로 씻고 건조시키고 진공 증발시킨다음 남은 유상물질 10.92g을 디이소프로필에테르로 부수어 m.p.75-77°C 1-[3-(N-t-부톡시카보닐아미노)푸로필]-1H-테트라졸-5-티올 9.6g을 얻었다.

IR(뉴졸) : 3380, 3260, 1530, 1170 $cm^{-1}$

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.50(9H,S) 2.14(2H,m), 3.25(2H,m), 4.39(2H,t,J=7Hz), 4.9-6.7(1H, 넓은 S).

[실시예 1]

(1) 무수에틸아세테이트 20ml에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-(2-메톡시이미노초산(syn 이성체) 1.4g을 넣은 용액을 무수리 메틸포름아미드 0.5g, 무수에틸아세테이트 2.0ml 및 포스포릴 클로라이드 1.0g을 혼합물에 가하여 활성있는 신용염을 얻었다. 따로 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-1-티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 2.0g과 트리메틸실릴 아세트아미드 5.9g을 무수에틸 아세테이트 40ml에 가하고 40°C에서 교반한 다음 -10°C로 냉각시켰다. 이 용액에 -5- -10°C에서 활성산용액을 가하고 같은 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에 물 40ml에 가하고 중조로 pH 7.0으로 맞추었다. 수층을 분리하여 에틸아세테이트 및 디에틸에테르로 차례로 씻고 질소가스를 불어 넣어 에틸아세테이트와 디에틸 에테르를 제거시킨 후 수용액을 농염산으로 pH 2.0으로 맞추고 30분간 교반하였다. 침전을 여과하여 모아 냉수로 씻고 오산화 이상에 건조시켜 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.10g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{max}$  : 1760, 1660 $cm^{-1}$

N.M.R. (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm : 3.46-4.04(4H,m) 3.90(3H,S), 4.12-4.53(4H,m), 5.12(1H,d,J=5.0Hz), 5.79(1H,d,d,J=5Hz,8.0Hz), 7.42(1H,S), 8.52(1H,S), 9.67(1H,d,J=0.0Hz)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.0g, 농염산 0.73g 및 메틸올 14.0의 혼합물을 실온에서 3시간 교반하고 진공증발 시켰다. 잔사를 중조수용액에 용해시키고 10% 염산으로 pH 3으로 산성화시킨 다음 침전을 모아 냉수로 씻고 오산화인상에서 건조시켜 7-[2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.1g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{max}$  : 3350, 1775, 1767, 1635 $cm^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )

$\delta$  ppm : 3.33-4.10(4H,m), 3.83(3H,S), 4.10-4.61(4H,m), 5.11(1M,d,J=4.3Hz), 5.77-(1H,d,d,J=4.3Hz, 8.0Hz), 6.76(1H,S), 9.60(1H,d,J=8.0Hz)

[실시예 2]

(1) 무수에틸아세테이트 40.0ml에 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 2.0g과 트리메틸 실릴아세트아미드 5.9g을 넣은 용액과 무수에틸아세테이트 22.0ml에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노초산(syn 이성체) 1.6g, 무수디에틸포름아미드 0.5g 및 포스포릴클로라이드 1.0g을 넣은 용액을 실시예 1-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티

오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.7g을 얻었다.

I.R.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3180, 1770, 1665 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.48-3.95(4H,m), 4.03-4.50(4H,m), 4.50-4.78(2H,m), 5.01-5.54(3H,m), 5.65-6.60(2H,m), 7.41(1H,S), 8.53(1H,s), 9.67(1H,d,J=8.5Hz).

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.7g을 실시예 1-(2)와 유사한 방법으로 농염산과 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산염산염(syn 이성체) 2.72g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3340, 3210, 1772, 1730, 1665 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.44-3.83(4H,m), 4.00-4.40(4H,m), 4.57(2H,m), 4.95-5.47(3H,m), 5.53-6.74(4H,m), 6.82(1H,S), 9.77(1H,d,J=8.0Hz).

[실시예 3]

(1) 무수메틸아세테이트 40mℓ에 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-카복실산 2.0g과 트리메틸실릴아세트아미드 5.9g을 넣은 용액과 무수메틸아세테이트 52.0mℓ에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노초산(syn 이성체) 1.6g을 넣은 용액을 실시예 1-(1)과 유사한 방법으로 처리하여

7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.00g을 얻었다.

I.R.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3260, 1670 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.49(1H,m), 3.57-4.05(4H,m), 4.09-4.67(4H,m), 4.79(2H,m), 5.15(1H,d,J=5.0Hz), 5.81(1H,d,d,J=5.0Hz,8.0Hz), 7.46(1H,s), 8.55(1H,S), 9.76(1H,d,J=8.0Hz).

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.9g을 실시예 1-(2)와 유사한 방법으로 농염산 0.67g과 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.19g을 얻었다.

I.R.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 1775, 1670 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.47(1H,m), 3.56-4.00(4H,m), 4.00-4.56(4H,m), 4.72(2H,m), 5.14(1H,d,J=5.0Hz), 5.79(1H,d,d,J=5.0Hz, 8.0Hz), 6.82(1H,s), 9.67(1H,d,J=8.0Hz).

[실시예 4]

(1) 50% 아세톤수용액 22mℓ에 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 2.16g을 넣은 용액과 테트라하이드로퓨란 15mℓ에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메틸티오메톡시이미노초산(syn 이성체) 1.5g, 디메틸포름아미드 0.48 및 포스포릴클로라이드 1.01g을 넣은 용액을 실시예 1-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-메틸티오메톡시이미노 아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.58g을 얻었다.

I.R.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3420, 3250, 1770, 1660, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.23(3H,S), 3.52-3.97(4H,m), 4.11-4.62(4H,m), 5.17(1H,d,J=5Hz), 5.28(2H,S), 5.85(1H,d,d,J=5.0Hz,8.0Hz), 7.47(1H,s), 8.54(1H,S), 9.75(1H,d,J=8Hz), 12.69(1H, 넓은 S)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-5-일)-2-메틸티오메톡시이미노 아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.5g을 실시예 1-(2)와 유사한 방법으로 농염산 0.88g과 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메틸티오메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.8g을 얻었다.

I.R.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3350, 1780, 1670, 1630, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 2.16(3H,S), 3.3.-3.9(4H,m), 4.0-4.6(4H,m), 5.08(1H,d,J=5Hz), 5.15(2H,S), 5.76(1H,d,d,J=5Hz,8Hz), 6.76(1H,S), 7.22(2H, 넓은S), 9.77(1H,d,J=8Hz)

[실시예 5]

(1) 무수메틸아세테이트 40mℓ에 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 2.0g과 트리메틸실릴아세트아미드 5.9g을 넣은 용액과 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-프로필옥시에톡시이미노)초산(syn 이성체) 1.8g 무수디메틸 포름아미드 0.5g 및 포스포릴 클로라이드 1.0g을 넣은 용액을 실시예 1-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-로필옥시에톡시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.10g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3170, 1770, 1660 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.43-3.88(4H,m) 3.95-4.60(8H,m), 5.11(1H,d,J=5.0Hz), 5.79(1H,d,d,J=5.0Hz, 8.0Hz), 7.42(1H,S), 8.22(1H,S), 8.51(1H,s), 9.65(1H,d,J=8.0Hz)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-포르밀옥시에톡시이미노아세트아미도)]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펅-4-카복실산(syn 이성체) 1.0g을 실시예 1-(2)와 유사한 방법으로 농염산 0.66과 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-하이드록시에톡시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펅-4-카복실산(syn 이성체) 0.97g을 얻었다.

I.R(KBr)  $\nu_{\max}$  : 3300, 3100, 2970, 1770, 1640 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm : 3.50-3.95(6H,m) 4.00-4.63(6H,m), 5.14(1H,d,J=5.0Hz), 5.28-6.85(3H,m), 6.98(1H,S), 9.71(1H,d,J=8.0Hz)

[실시예 6]

(1) N,N-디메틸포름아미드 0.65g과 포스포릴클로라이드 1.4g으로 부터 통상의 방법으로 빌스마이어 시약을 제조하였다. 에틸아세테이트 30ml 에빌스마이어시약을 교반한 현탁액에 얼음으로 냉각시키면서 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)초산(syn 이성체) 3.0g을 가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. (용액 A) 에틸아세테이트 40ml에 7-아미노-3-(5-tert-부톡시카보닐아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펅-4-카복실산 3.7g을 교반시킨 현탁액에 트리메틸아세트아미드 8.1g을 가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 이 용액에 용액 A를 -30°C에서 단숨에 가하고 -10~-40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 -10°C에서 물과 에틸아세테이트(100ml)를 가하고 에틸아세테이트층을 분리시킨 다음 에틸아세테이트층에 물 100ml를 가하고 포화중조수용액으로 pH7.0으로 맞추었다.

수층을 분리시키고 이 용액에 에틸아세테이트를 가하고 얼음으로 냉각시키면서 10% 염산으로 pH3.9로 맞추었다.

에틸아세테이트 층을 분리시켜 포화식염수로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시키고 농축시킨 다음 잔사를 디이소프로필에테르로 부수어 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-.5-tert-부톡시카보닐아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펅-4-카복실산(syn 이성체) 1.6g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3400-3200, 1780, 1690, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.42(9H,S) 1.80(2H,m), 3.70(2H,m), 3.73(2H, 넓은 S), 4.00-4.87(6H,m), 5.20(1H,d,J=5Hz,8Hz), 5.87(1H,d,d,J=5Hz,8Hz), 7.10(1H,S), 8.55(1H,S), 9.67(1H,d,J=8Hz).

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노) 아세트아미도]-3-(5-tert-부톡시카보닐아미노메틸-1,3,4-아미노티아졸-2-일)티오메틸-3-세펅-4-카복실산 0.8ml, 메탄올 300ml 및 테트라하이드로퓨란 30ml의 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 증발시킨후에 잔사에 메탄올을 가하고 용액을 가하고 용액을 다시 진공 증발시키고 잔사를 물 30ml에 용해하였다. 이 용액을 얼음으로 냉각시키면서 포화중조수용액으로 pH 3.5로 맞추고 이 용액을 구멍이 큰 비이온성 흡수수지인 디아이온 HP 20(미쓰비시 화학주식회사 제품의 상표)에서 컬럼크로마토그래피했다. 용출액을 진공농축시키고 동결시켜 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(3-아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-(5-아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펅-4-카복실산(syn 이성체) 0.6g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3400-3100, 1770, 1660, 1610, 1530 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2.03(2H,m) 3.00(2H,m), 3.70(2H,m), 3.93-4.83(6H,m), 5.13(1H,d,J=5Hz), 5.77(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.78(1H,S), 9.62(1H,d,J=8Hz)

[실시예 7]

(1) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)초산 (syn 이성체)2.6g, N,N-부톡시카보닐아미노메틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸-3-세펅-4-카복실산 3.2, 트리메틸실릴아세트아미드 5.5g 및 에틸아세테이트 65ml를 실시예 6-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노메틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸-3-세펅-4-카복실산(syn 이성체) 1.3g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3350, 3200, 1780, 1690, 1650, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ ,ppm) : 1.40(18H,S) 1.83(2H,m), 3.08(2H,m), 3.20-3.66(2H, m), 3.77(2H, 넓은 S), 3.92-4.73(6H,m), 5.20(1H,d,J=5Hz), 5.88(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 7.45(1H,S), 8.58(1H,S), 9.67(1H,d,J=8Hz), 12.72(1H, 넓은 S)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노) 아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노메틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸-3-세펅-4-카실산(syn 이성체) 2.8g, 농염산 1.6ml 및 메틸올 60ml를 실시예 6-(2)와 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(3-아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-아미노메틸)-1H-테트라졸-5-일) 티오메틸-3-세펅-4-

카복실산(syn 이성체) 1.1g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3500-3100, 1770, 1660, 1640-1560, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2.00(2H,m), 2.97(2H,m), 3.17-4.17(4H,m), 4.17-4.93(6H,m), 5.08(1H,d,J=5Hz), 5.75(1H,m), 6.77(1H,S), 9.55(1H,m).

[실시예 8]

(1) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)초산 (syn 이성체) 2g, N,N-디메틸포름아미드 0.45g, 포스포릴클로라이드 1.03g, 7-아미노-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산 2.6g, 트리메틸실릴아세트아미드 5.9g 및 에틸아세테이트 50 $\text{mL}$ 를 실시예 6-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 3.7g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 1780, 1680, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.37(18H,S), 3.07-3.60(4H,m), 3.75(2H, 넓은 S), 3.93-4.57(4H,m), 5.20(1H,d,J=5Hz), 5.90(1H,dd,J=8Hz,5Hz), 7.47(1H,S), 8.57(1H,S), 9.62(1H,d,J=8Hz), 12.72(1H, 넓은 S).

(2) 메탄올 50 $\text{mL}$ 에 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 3.5g을 넓은 용액에 농염산 3.2g을 가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 용매를 진공하에 제거시키고 잔사에 메탄올을 가한 다음 다시 진공농축시켰다. 침전을 여과하여 모야디에틸에트르로 씻어 7-[2(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-[2-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]-티오메틸-3-세펩-4-카복실산트리하이드로클로라이드 (syn 이성체) 2.8g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3100, 1770, 1700, 1670, 1620, 1560, 1540 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.0-3.53(4H,m), 3.80(2H,m), 4.17-4.83(6H,m), 5.20(1H,d,J=5Hz), 5.80(1H,dd,J=8Hz,5Hz), 7.10(1H,S), 9.93(1H,d,J=8Hz)

[실시예 9]

(1) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)초산 (syn 이성체) 2g, N,N-디메틸포름아미드 0.45g, 포스포릴클로라이드 1.03g, 7-아미노-3-(5-tert-부톡시카보닐아미노에틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산 2.6g, 트리메틸실릴아세트아미드 5.9g 및 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 3.4g 및 에틸아세테이트 50 $\text{mL}$ 를 실시예 6-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-(5-tert-부톡시카보닐아미노에틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산 (syn 이성체) 4.0g을 얻었다.

I.R(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3400, 3200, 1775, 1680, 1535 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.12-3.43(2H,m), 3.60(2H,m), 4.03(2H,m), 4.37(2H,q,J=13Hz), 4.17-4.56(2H,m), 5.08(1H,d,J=5Hz), 5.57(1H,dd,J=8Hz), 7.30(1H,S), 8.40(1H,S), 9.43(1H,d,J=8Hz), 12.55(1H, 넓은 S)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-(5-tert-부톡시카보닐아미노에틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 3.7g, 농염산 2.9g 및 메탄올 50 $\text{mL}$ 를 실시예 8-(2)와 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-아미노에톡시이미노)아세트아미드]-3-(5-아미노에틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산 트리하이드로클로라이드(syn 이성체) 2.9g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3500-3100, 1770, 1700, 1670, 1625, 1570, 1540 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.30(2H,m), 3.73(2H,m), 4.10-4.80(6H,m), 5.17(1H,d,J=5Hz), 5.77(1H,dd,J=8Hz,5Hz), 7.0(1H,S), 9.90(1H,d,J=8Hz)

[실시예 10]

(1) 무수에틸아세테이트 1.6g 내에서 N,N-디메틸포름아미드 0.4g과 포스포릴클로라이드 0.8g으로 빌스마이어 시약을 제조하고 여기에 무수에틸아세테이트 16 $\text{mL}$ 와 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노포르록시이미노)초산 (syn 이성체) 1.6g을 가하였다. (용액 A), 물 9 $\text{mL}$ 와 아세톤 9 $\text{mL}$ 에 7-아미노-3-(4-아미노-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산, 1.5g과 중조 1.1g을 넣은 용액에 -2~3 $^{\circ}\text{C}$ 에서 트리에틸아민으로 pH7.0-8.0으로 맞추며 용액 A를 적가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 생성된 용액에 에틸아세테이트와 물을 가하고 주층을 분리하여 에틸아세테이트로 씻고 용액을 진공농축시켜 잔사를 얼음으로 냉각시키면서 인산으로 pH2.5로 맞추었다. 침전을 여과하여 모야물로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시켜 7-[2(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노포르록시이미노)아세트아미드]-3-(4-아미노-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-4-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.55g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 1770, 1675 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.39(9H, S), 1.80(2H, m), 2.31(3H, S), 3.01(2H, m), 3.67(2H, m), 4.19(4H, m), 5.13(1H, d, J=4.0Hz), 5.78(1H, dd, J=4.0Hz, 8.0Hz), 7.4(1H, S), 8.53(1H, S), 9.62(1H, d, J=8Hz)

(2) 메탄올 10.2ml에 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-(4-아미노-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.45g과 농염산 1.1g을 넣은 용액을 실시예 8-(2)와 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(3-아미노프로폭시이미노)아세트아미도]-3-(4-아미노-5-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)트리메틸-3-세펩-4-카복실산트리하이드로클로라이드(syn 이성체) 1.21g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 1780, 1670, 1630 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2.11(2H, m), 2.90(2H, m), 3.79(2H, m), 4.04-4.75(4H, m), 5.23(1H, d, J=5.0Hz), 5.82(1H, dd, J=5.0Hz, 9.0Hz), 7.01(1H, S), 9.94(1H, d, J=9.0Hz)

[실시예 11]

(1) 테트라히드로퓨란 16ml에 N,N-디메틸포름아미드 432mg과 포스포릴클로라이드 905mg을 넣은 용액에 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노초산(syn 이성체) 1.62g을 가하고 실시예 6-(1)과 유사한 방법으로 처리하였다. 이 용액을 50% 아세톤 수용액 30ml에 -5~3°C 및 pH7-7.5에서 7-아미노-3-[2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산 3.0g을 넣은 용액이 가하고 30분간 교반하였다. 이 용액에 에틸아세테이트를 가하고 10% 염산으로 pH2.0으로 맞추었다. 불용물질을 여과하여 제거하고 여액에 물과 에틸아세테이트를 가하고 에틸아세테이트 층을 분리하여 포화 식염수로 씻고 이 용액을 황산마그네슘상에서 건조시킨 후 진공 농축시켰다. 이 잔사를 디에틸에테르로 부수고 침전을 여과하여 모아 7-2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.93g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3270, 1790, 1695, 1550, 1460 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.28(9H, S), 1.38(9H, S), 3.27(2H, 넓은 S), 3.63(2H, S), 4.24(4H, S), 4.50(2H, S), 5.04(1H, d, J=5Hz), 5.72(1H, d, dJ=5Hz, 8Hz), 8.36(1H, S), 9.42(1H, d, J=8Hz), 12.52(1H, S)

(2) 메탄올 35ml에 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 3.5g 및 농염산 1.9g을 실온에서 1.5시간 교반하였다. 농축한 후 잔사를 디에틸 에테르로 부수의 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산 염산염(syn 이성체) 3.32g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3350(넓음), 1775, 1720, 1680, 1635, 1570 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.42(9H, S), 1.57(9H, S), 3.36(2H, S), 3.72(2H, 넓은 S), 3.72(2H, q, J=18Hz), 4.32(2H, S), 4.64(4H, 넓은 S), 5.15(1H, d, J=5Hz), 5.74(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7.02(1H, S), 7.36(2H, 넓은 S), 9.75(1H, d, J=8Hz)

(3) 아니솔 3.2ml에 7-[2-(3-아미노티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 3.2g을 넣어 냉각시킨 현탁액에 트리플루오로초산 12.8ml를 가하고 실온에서 70분간 교반하였다. 생성된 혼합물로 부터 용매를 진공제거 시킨 후 잔사를 디에틸에테르로 진탕시키고 침전을 여과하여 모아 건조시키고 물 40ml에 용해시켰다. 이 용액을 얼음으로 냉각시키면서 10% 수산화나트륨 pH 4.8로 맞추어 구멍이 큰 비이온성 흡수수지 : 다이아이온 HP-20"(미쓰비시화학 주식회사 제품의 상표)상에서 컬럼 크로마토그래피하고 20% 수소프로필 알콜수용액으로 용출시켰다. 이 용출액을 진공 농축시키고 동결시켜 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-카복시메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 1.2g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 3170, 1760, 1660, 1530 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.44(2H, S), 3.72(2H, 넓은 S), 3.9-5.2(7H, m), 5.08(1H, d, J=5Hz), 5.73(1H, 넓은 S), 6.87(1H, S), 7.22(2H, 넓은 S)

[실시예 12]

(1) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-에톡시카보닐메톡시이미노초산(syn 이성체) 1.32g, N,N-디메틸포름아미드 447mg, 포스포릴클로라이드 939mg, 7-아미노-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산 3.0g 테트라히드로퓨란 13ml 및 50% 아세톤 수용액 30ml를 실시예 11-(1)과 같은 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-에톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.78g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3260(넓음), 1780, 1690(좁음), 1540 $\text{cm}^{-1}$



NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.21(3H, t, J=7Hz), 3.37(2H, 넓은 S), 3.72(2H, 넓은 S), 4.16(2H, q, J=7Hz), 4.34(4H, S), 4.73(2H, S), 5.16(1H, d, J=5Hz), 5.85(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7.48(1H, S), 8.58(1H, S), 9.52(1H, d, J=8Hz), 12.24(1H, S)

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-에톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 2.7g, 농염산 1.52g 및 에탄올 27m $\ell$ 를 실시예 11-(2)와 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-에톡시카보닐메톡시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]-티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 0.57g을 얻었다.

IR.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 3170, 1760, 1530 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.22(3H, t, J=7Hz) 3.42(2H, 넓은 S), 3.60(2H, 넓은 S), 4.16(2H, q, J=7Hz), 4.42(2H, 넓은 S), 5.07(1H, d, J=5Hz), 5.72(1H, 넓은 S), 6.80(1H, S), 7.25(2H, 넓은 S), 9.48(1H, 넓은 S)

[실시예 13]

(1) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노 에톡시이미노)초산(s, n 이성체) 2g, N,N-디메틸포름아미드 0.45포스포릴클로라이드 1.0g, 7-아미노-3-[1-(2-하이드록시에틸)-21-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨 4-4-카복실산 2g, 트리메틸실릴 아세트아미드 5.9g 및 에틸아세테이트 50m $\ell$ 를 실시예 6-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 2.7g을 얻었다.

IR.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 1780, 1680, 1540 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.35(9H, S) 3.33(2H, m), 3.75(4H, m), 4.27(2H, m), 4.33(4H, m), 5.17(1H, d, J=5Hz), 5.87(1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.40(1H, S), 8.50(1H, S), 9.53(1H, d, J=8Hz), 12.57(1H, m).

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-(2-tert-부톡시카보닐아미노에톡시이미노) 아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 1.9g 및 에탄올 40m $\ell$ 를 실시예 6-(2)와 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-(2-아미노에톡시이미노)아세트아미도]-3-[1-(2-하이드록시에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 1.4g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 3170, 1765, 1660, 1600, 1530 $\text{cm}^{-1}$

NMR  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.13(2H, m), 3.50(2H, m), 3.73(2H, m), 4.60-3.93(6H, m), 4.97(1H, d, J=5Hz), 5.67(1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 6.75(1H, S), 9.43(1H, m).

[실시예 14]

(1) N,N-디메틸포름아미드 0.53g과 포스포릴 클로라이드 1.1g으로 부터 통상의 방법으로 빌스마이어 시약을 제조하였다. 무수에틸 아세테이트 12m $\ell$ 에 빌스마이어 시약을 넣은 현탁액에 얼음으로 냉각시키면서 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-프로파길 옥시이미노초산(syn 이성체) 1.5g을 가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. (용액 A)

에틸아세테이트 30mg에 7-아미노-3-1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-(1H-테트라졸-5-일)티오메틸-3-세펨-4-카복실산 3.05g을 넣은 현탁액에 트리메틸실릴아세트아미드 4.72g을 가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 이 용액에 -30 $^{\circ}\text{C}$ 에서 상기용액 A를 일시에 가하고 -10- -40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 여기에 -10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 물과 에틸아세테이트를 가하고 에틸아세테이트층을 분리하여 중조수용액(pH 7.0)으로 추출하고 수용액에 에틸아세테이트를 가하고 얼음으로 냉각시키면서 pH 5.0으로 맞추었다. 에틸아세테이트층을 분리하여 포화식염수로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시킨 뒤 진공농축시켜 7-[2-(2-포름아세이트티아졸-4-일)티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 1.16g을 얻었다.

IR.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3275, 1780, 1690, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.32(9H, S), 3.03-3.58(3H, m), 3.7(2H, 넓은 S), 4.18-4.5(4H, m), 4.73(2H, m), 5.13(1H, d, J=5Hz), 5.82(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 7.43(1H, S), 8.53(1H, S), 9.78(1H, d, J=8Hz).

(2) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펨-4-카복실산(syn 이성체) 0.63g과 농염산 0.3g 및 메탄올 5ml를 35 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반하고 용매를 진공증발시킨 후, 잔사를 메탄올 10ml에 용해하였다. 메탄올을 잔사에 가하고 다시 진공증발시킨 다음 잔사를 디이소프로필에테르로 부수어 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-프로파길옥시이미노아세트아미도]-3-[1-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펨-4-카복실산 디하이드로클로라이드(syn 이성체) 0.52g을 얻었다.

IR.(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300-3100, 1770, 1700(sh), 1670, 1630, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.35(2H, m), 3.55(1H, m), 3.75(2H, 넓은 S), 5.05-4.15(4H, m), 4.78(2H, m), 5.13(1H, d, J=5Hz), 5.73(1H, dd, J=5Hz, 8Hz), 6.93(1H, S), 9.78(1H, d, J=8Hz).

## [실시예 15]

(1) 무수에틸아세테이트 2.4ml 내에서 N,N-디메틸포름아미드 0.6g과 포스포릴클로라이드 1.3g으로 통상의 방법에 따라 빌스마이어 시약을 제조하고 이 빌스마이어 시약에 무수 에틸아세테이트 18ml와 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴옥시초산(syn 이성체) 1.8g을 가하고 교반하였다(용액 A). 무수에틸아세테이트 60ml에 7-아미노-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펩-4-카복실산 3.0g을 교반시킨 현탁액에 트리메틸실릴아세트아미드 6.1g을 가하고 40°C에서 30분간 교반하였다. 이 교반한 용액에 -5~ -10°C에서 용액을 가하고 같은 온도에서 30분간 교반하였다. 생성된 혼합물에 물을 가한후 불용성분을 여과하여 모아 테트라하이드로퓨란에 용해하고 여액으로 부터 에틸아세테이트 층을 분리시켜 테트라하이드로퓨란 용액과 합하여 포화식염수로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시켰다. 이 용액을 진공 농축시키고 잔사를 디이소프로필에테르로 부수어 여과하여 모으고 디이소프로필 에테르로 씻어 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노 아세트아미드]-3-[1-(2-tert-부톡시카보닐 아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]-티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.98g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 1380, 1670 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.35(9H, S), 3.37(2H, m), 3.67(2H, m), 4.37(4H, m), 4.66(2H, m), 5.03-5.62(3H, m), 5.67-6.34(2H, m), 7.43(1H, m), 8.5(1H, S), 9.71(1H, d, J=8.0Hz).

(2) 메탄올 20.3ml에 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-알릴-옥시이미노아세트아미드]-3-[1-2-tert-부톡시카보닐아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일] 티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 2.9g과 농염산 1.7g을 넣은 현탁액을 실온에서 2.7시간 교반하고 용매를 진공 제거시킨 후 잔사에 메탄올 20ml를 가하고 다시 중발시켰다. 이 잔사에 물과 에틸아세테이트를 가하고 중조로 pH 7.5로 맞춘 다음 수용액을 분리시켜 네틸아세테이트로 씻고 남은 유기층을 제거시켰다. 수용액을 10% 염산으로 pH 3.7로 맞추고 침전을 여과하여, 모아물로 씻고 오산화인상에서 건조시켜 7-[2-(2-아미노-티아졸-4-일)-2-알릴옥시이미노아세트아미드]-3-[1-(2-아미노에틸)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 0.3g을 얻었다. 모액과 세척수용액을 합하여 구멍이 큰 비이온성 흡수수지 "디아이온 HP-20"(미쓰비시 화학주식회사 제품의 상표)상에서 컬럼크로마토그래피하고 10% 이소프로필알콜 수용액으로 용출시켰다. 용출액을 진공농축하고 동결건조시켜 같은 목적물질 0.8g을 얻었다. 총수득 1.1g.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3270, 3150, 1760, 1660, 1610 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 3.37(2H, m), 3.60(2H, m), 3.23(2H, m), 4.30-4.91(4H, m), 4.91-5.50(3H, m), 5.50-6.43(2H, m), 6.69(1H, S), 7.17(2H, 넓은 S), 9.51(1H, d, J=8.0Hz).

## [실시예 16]

(1) 7-아미노세팔로스포린산 252.3g, 1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-티올 240g, 중조 171g, 물 6.0 l 및 아세톤 1.5 l의 혼합물을 60-65°C에서 3시간 동안 교반하고 10-15°C로 냉각시킨 다음 10% 염산으로 pH 4.0으로 조절하였다. 침전을 여과하여 모아 물과 아세톤으로 차례로 씻어 7-아미노-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 189.4g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3350, 3150, 1800, 1700, 1620, 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DCI+D<sub>2</sub>O, ppm) : 1.25(9H, S), 2.37(2H, m), 3.23(2H, m), 3.87(2H, S), 4.37(2H, S), 4.67(2H, t, J=7Hz), 5.18(1H, d, J=5Hz), 5.37(1H, d, J=5Hz).

(2) 2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐 메톡시이미노초산(syn 이성체) 16.5g, N,N-디메틸포름아미드 4.4g, 포스포릴클로라이드 9.2g, 7-아미노-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐 아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 23.6g, 탄산나트륨 5.3g, 테트라하이드로퓨란 100ml, 아세톤 150ml 및 물 150ml를 실시예 11-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미드]-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸]-3-세펩-4-카복실산(syn 이성체) 39.1g을 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3250, 1780, 1680(18H, S), 1540 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 1.40(18H, S), 2.07(2H, m), 2.97(2H, m), 3.73(2H, m), 4.37(4H, m), 4.67(2H, S), 5.22(1H, d, J=5Hz), 5.88(1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.50(1H, S), 8.57(1H, S), 9.62(1H, d, J=8Hz).

(3) 7-[2-(2-포름아미도티아졸-4-일)-2-tert-부톡시카보닐메톡시이미노아세트아미드]-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 (syn 이성체) 39.1g과 메탄올 400ml의 혼합물에 농염산 20.8g을 가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 용매를 진공제거시키고 잔사에 테트라하이드로퓨란 40ml와 아니솔 40ml를 가하고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 에틸아세테이트에 가하고 침전을 여과하여 모아 에틸아세테이트로 씻어 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-카복시메톡시이미노 아세트아미드]-3-[1-(3-아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일]티오메틸]-3-세펩-4-카복실산 (syn 이성체) 2nti 이성체의 혼합물)을 얻었다. 이 생성물을 구멍이 큰 비이온성 흡수수지인 "HP-20"(미쓰비시 화학공업회사 제품의 상표)을 이용하여 컬럼크로마토그래피하여 목적화합물의 syn 이성체를 얻었다.

IR(뉴졸)  $\nu_{\max}$  : 3300, 1760, 1660, 1600, 1520 $\text{cm}^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO- $d_6$ , ppm) : 2.34(2H, m), 3.16(2H, m), 3.64(2H, q, J=17Hz), 4.24(2H, q, J=13Hz), 4.56-

4.34(4H,m), 5.20(1H,d,J=5Hz), 5.74(1H,d,J=5Hz), 7.04(1H,S).

[실시예 17]

(1) 2-[2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)티아졸-4-일]-2-싸이클로펜틸 옥시이미노초산(syn 이성체) 1.5g, 무수 N,N-디에틸포름아미드 0.4g, 포스포릴클로라이드 0.8g, 7-아미노-3-[1-3-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산 2.0g, 중조 1.4g 물 12.0ml, 아세톤 12.0g 및 무수에틸아세테이트 0.4g을 실시예 11-(1)과 유사한 방법으로 처리하여 7-[2-(2-(2,2,2-트리플루오로 아세트아미도) 티아졸-4-일)-2-싸이클로펜틸옥시아미노 아세트아미도]-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펴-4-카복실산(syn 이성체) 2.60g을 얻는다.

IR(뉴졸)  $\nu_{max}$  : 3180, 1780, 1680 $cm^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.25-2.26(10H,m) 1.41(1H,S), 2.97(2H,m), 3.74(2H,m), 4.06-4.57(4H,m), 4.78(1H,m), 5.21(1H,d,J=4.0Hz), 5.87(1Hdd,J=4.0Hz,8.0Hz), 7.53(1H,S), 9.70(1H,d,J=8.0Hz).

(2) 메탄올 20ml에 농염산 0.65g을 넣은 용액에 7-[2-(2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)티아졸-4-일)-2-싸이클로펜틸옥시아미노 아세트아미도]-3-[1-(3-tert-부톡시카보닐아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펴-4-카복실산(syn 이성체) 2.5g을 용해시키고 메탄올을 진공 증발시킨 다음 잔사를 메탄올 20에 용해시키고 진공 증발시켰다. 이 잔사에 물 40ml를 가하고 중조로 pH2.0으로 맞추고 여기에 소다염아세테이트 4.2g과 테트라하이드로퓨란 15ml를 가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 생성된 용액을 진공농축시키고 1N-염산으로 pH 3.8로 맞춘 다음 침전을 여과하여 모아 물로 씻고 황산마그네슘상에서 건조시켜 7-[2-(2-아미도티아졸-4-일)-2-싸이클로펜틸옥시이미노 아세트아미도]-3-[1-(3-아미노프로필)-1H-테트라졸-5-일 티오메틸]-3-세펴-4-카복실산(syn 이성체) 0.31g을 얻었다.

여액을 비이온성 구멍이 큰 흡수수지인 "디아이온 HP-20"(미쓰비시 화학공업회사 제품의 상품명) 상에서 15-20% 이소프로판올로 컬럼크로마토그래피하고 용출액을 진공 농축시킨 다음 잔사를 동결 건조시켜 같은 목적물질 0.62g을 얻었다. 총수득 0.93g.

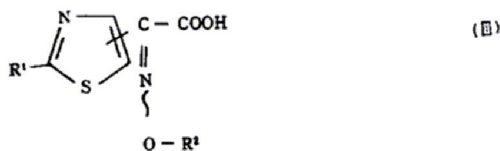
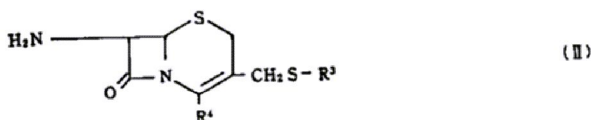
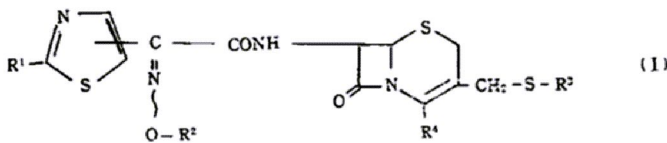
IR.(뉴졸)  $\nu_{max}$  : 3270, 3160, 1760, 1610 $cm^{-1}$

N.M.R  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.28-1.96(8H,m) 2.16(2H,m), 2.88(2H,m), 3.54(2H,m), 4.12-4.81(5H,m), 5.02(1H,d,J=5.0Hz), 5.67(1H,dd,J=5.0Hz,8.0Hz), 6.67(1H,S), 9.40(1H,d,J=8.0Hz).

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기식(II)의 화합물 또는 아미노에서의 그의 반응성 유도체나 그의 염을 하기식(III)의 화합물 또는 카복시에서의 그의 반응성 유도체나 그의 염과 반응시키는 것으로 구성된 하기식(I)의 화합물 또는 그의 약학적 허용 가능한 염의 제조방법.



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 아미노 또는 보호된 아미노,

R<sup>2</sup>는 저급알킬, 아미노(저급)알킬, 보호된 아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬, 보호된 하이드록시(저급)알킬, 저급알킬티오(저급)알킬, 카복시(저급)알킬, 에스테르화된 카복시(저급)알킬, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)사이클로알킬, 저급알케닐 또는 저급알키닐,

$R^3$ 는 아미노(저급)알킬, 보호된 아미노(저급)알킬, 하이드록시(저급)알킬 또는 아미노 및 저급알킬로 치환된 복소환기이고,

$R^4$ 는 카복시 또는 보호된 카복시이며, 다만  $R^2$ 가 저급알킬일 때  $R^3$ 는 하이드록시(저급)알킬이나 아미노 및 저급알킬로 치환된 복소환기이다.