

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07H 15/00

(45) 공고일자 1985년07월05일
(11) 공고번호 특1985-0000978

(21) 출원번호	특1982-0005595	(65) 공개번호	특1984-0002855
(22) 출원일자	1982년12월14일	(43) 공개일자	1984년07월21일
(30) 우선권주장	330341 1981년12월14일 미국(US)		
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니 아더 알. 웨일 미합중국 인디애나 인디애나폴리스 이스트 맥카티 스트리트 307		

(72) 발명자 허버트 안드류 커스트
미합중국 인디애나 46227 인디애나폴리스 매디스 빌리지 드라이브 1819
아파트 비이-6
(74) 대리인 이병호

심사관 : 최익하 (책자공보 제1087호)

(54) OMT에스테르 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

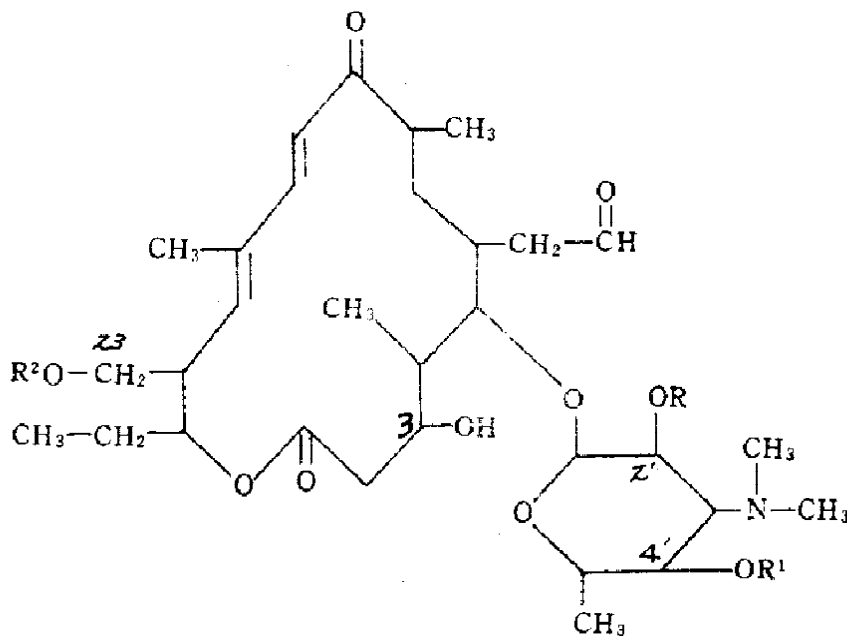
명세서

[발명의 명칭]

OMT에스테르 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

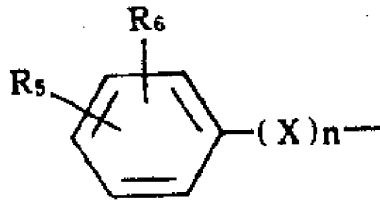
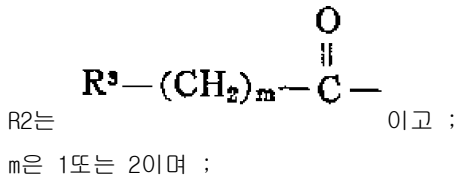
본 발명은 신규 항생제인 다음 일반식(1)의 OMT[5-O-마이카미노실 탈로노 라이드] 에스테르 유도체 및 그의 약제학적 무독한 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기식에서,

R 및 R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁ 내지 C₅-알카노일 또는 임의로 치환된 벤조일, 페닐아세틸, 또는 페닐프로피오닐중에서 선택되며 ;



R³는 3-피리딜 또는 일반식

[여기에서, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 니트로이고, X는 산소 또는 황이며, n은 0 또는 1이다]의 그룹이고 :

단, R¹이 질소가 아니면, R은 또한 수소가 아니어야 한다.

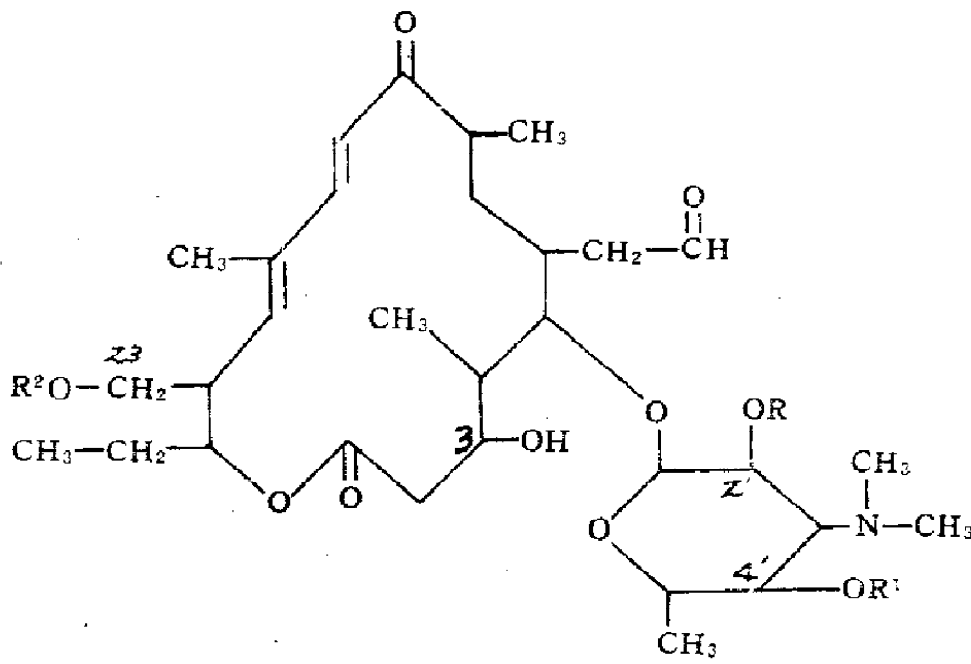
본 발명은 또한 신규 항생제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 OMT의 에스테르 유도체 및 그의 산부가염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 특정의 OMT 에스테르 유도체 및 그의 약제학적으로 무독한 산부가염을 사용하는 감염의 치료방법, 동물의 성장 촉진 방법 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

개선된 항생제가 끊임없이 요구되고 있다. 인간의 질병을 치료하는데 유용한 항생제 외에도, 수의과 영역에서도 개선된 항생제가 요구되고 있다. 증가된 효력, 확장된 세균억제의 스펙트럼, 증가된 생체내 효능 및 개선된 약제학적 특성(예를들면 더 큰 경구 흡수, 더 높은 혈중 또는 조직농도, 더 긴 체내 반감기 및 더욱 유리한 배설률 또는 배설경로 및 대사율 또는 대사 양식)이 대부분의 개선된 항생제의 목표이다.

OMT는 마빈 고르만(Marvin Gorman)과 로버트 비. 모린(Robert B. Morin)의 1969년 8월 5일자로 특허된 미합중국특허 제3,459,853호에 기술된 항생제이다. OMT의 에스테르 유도체는 이전에는 기술되지 않았다. 마크로라이드 항생제의 23-하이드록실 그룹의 에스테르화는 몇종의 마크로라이드가 이 위치에서 유리 하이드록실 그룹을 가지기 때문에 보고되지 않았다.

놀라움게도, 본 발명의 OMT 에스테르 유도체는 효력이 강력하며 예를들어 OMT 그 자체를 능가하는 충분히 개선된 효력을 가지고 있다.

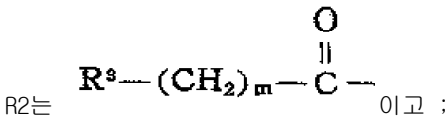
본 발명의 OMT의 에스테르 유도체는 다음 일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 무독한 산부가염이다.



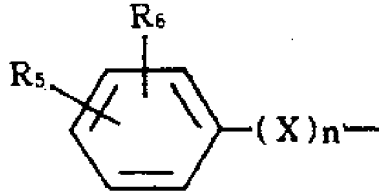
(I)

상기식에서,

R 및 R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁ 내지 C₅-알카노일 또는 임의로 치환된 벤조일, 페닐아세틸, 또는 페닐프로피오닐중에서 선택되며 ;



m은 1 또는 2이며 ;



R³는 3-피리딜 또는 일반식

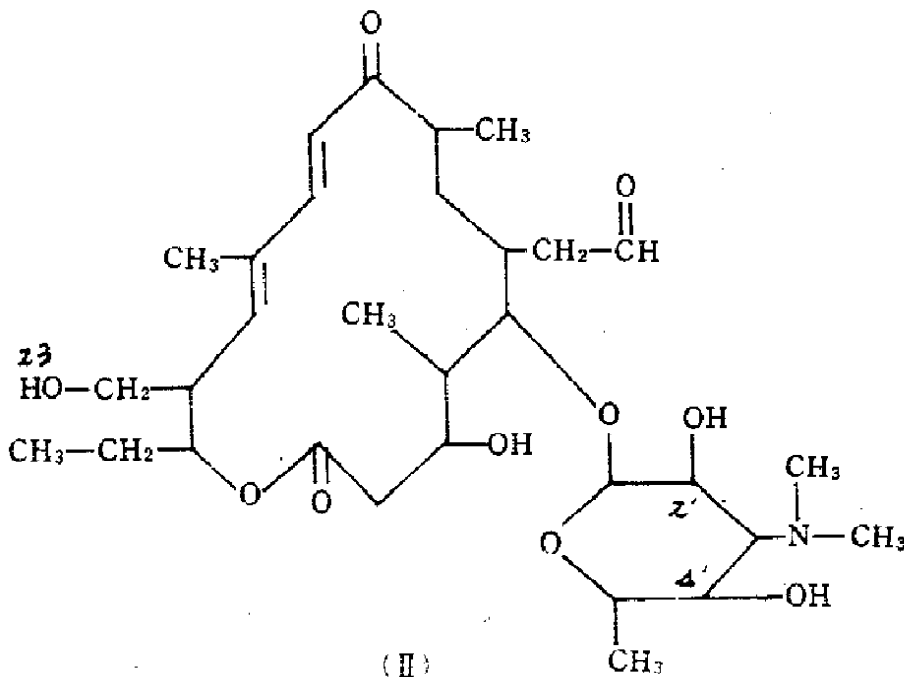
[여기에서, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 니트로이고, X는 산소 또는 황이고, n은 0 또는 1이다]의 그룹이고 ;

단, R¹이 질소가 아니면, R은 또한 수소가 아니어야 한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "임의로 치환된 C₁ 내지 C₅-알카노일"은 탄소원자 1개 5개를 함유하는 카복실산으로부터 유도된 아실 부위를 의미한다. 이와같은 부위에서, 알킬그룹은 직쇄, 측쇄 또는 환상일수 있으며, 임의로 1개 내지 3개의 할로치환제를 함유할 수 있다. 할로치환체는 염소, 브롬 및 불소로 이루어진 그룹중에서 선택한다. 이러한 그룹들의 예로는 아세틸, 클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 트리 플루오로아세틸, 프로피오닐, n-부틸릴, 이소부틸릴, n-발레릴 및 이소발레릴이 있다.

용어 "임의로 치환된 벤조일, 페닐아세틸 또는 페닐프로피오닐" 및 "임의로 치환된 페닐 또는 벤질"은 이들 부위중의 페닐부분이 1개 내지 5개의 할로 또는 메틸 또는 1개 내지 2개의 메톡실, 니트로 또는 하이드록실그룹에 의해 임의 치환된 것을 의미한다.

본 발명의 화합물은 OMT의 2', 4' 및 23-하이드록실 그룹을 본 분야에서 공지된 방법을 사용하여 아실화제로 처리하여 에스테르화합에 의해 제조된다. OMT의 구조는 다음 구조식(II)로 표시된다.



외부 염기의 부재하에서는, OMT의 2'- 및 4'-하이드록실 그룹의 에스테르화가 23-하이드록실 그룹의 에스테르화 보다 더 용이하게 일어난다. 대표적인 아실화제에는 아실 무수물, 아실할라이드(일반적으로는 산스카벤저와 조합하여), 및 유기산의 활성 에스테르가 포함된다. 아실화는 또한 유기산 및 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드와 같은 탈수제의 혼합물을 사용하여 수행할 수도 있다. 에스테르화는 원하는 반응에 필요한 시간을 결정하기 위해 박층 크로마토그래피(TLC)와 같은 표준기술을

사용하여 관찰

OMT의 2'-모노 에스테르 유도체는 데마이시노실타일로신(DMT)의 2'-에스테르 유도체로 부터 마이카로스 산 가수분해함에 의해 제조할 수 있다. OMT 및 그의 2'-에스테르 유도체는 리차드 에치. 발츠(Richard H. Baltz), 진 엠. 와일드(Gene N. Wild) 및 유겐 티. 세노(Eugen T. Seno)의 "데미시노실 타일로신 및 그의 제조방법"이란 명칭의 특허출원(EPO 공고번호제42250 A1호)에 기술된 바와 같이 제조한다.

OMT의 대칭적, 2', 4'-디에스테르 유도체, 즉 R 및 R¹이 동일하며, 수소가 아닌 일반식(1)의 화합물의 바람직한 제조 방법은 아세톤과 같은 중성용매내에서 OMT를 화학량론적 양(또는 약간 과량)의 아실화제(예 : 아실무수물)로, 2' 및 4' 하이드록실그룹의 에스테르화가 거의 완결될 때까지 약 1 내지 약 24시간동안 약 실온에서 처리하는 것을 특징으로 한다. 2', 4'-디에스테르 유도체는 추출, 크로마토그래피 및 결정화와 같은 표준공정에 의해 반응 혼합물로 부터 분리할 수 있다.

유사한 방법으로, OMT의 비대칭적 2', 4'-디에스테르 유도체, 즉 R 과 R¹가 다른 일반식(1)의 화합물은 OMT의 적절한 2'-모노에스테르의 아실화에 의해 제조할 수 있다.

OMT의 2', 23-디에스테르 유도체는 상응하는 DMT의 2', 23-디에스테르 유도체로 부터 마이카로스의 산 가수분해에 의해 제조할 수 있다.

OMT의 2', 4', 23-트리에스테르 유도체는 상응하는 OMT의 2', 4'-또는 2', 23-디에스테르 유도체의 에스테르화에 의해 제조할 수 있다. OMT의 2', 23-디에스테르 유도체의 4'-하이드록실 그룹의 에스테르화는 2', 4'-디에스테르 유도체의 제조와 유사한 방법으로 수행할 수 있다. 더욱 중요하게, OMT의 2', 4'-디에스테르유도체는 이 디에스테르를 23-하이드록실 그룹의 에스테르화가 거의 완결될 때까지 약 0°C 내지 약 실온에서 피리딘과 같은 염기 존재하에서 화학량론적 양(또는 약간 과량)의 아실화제로 처

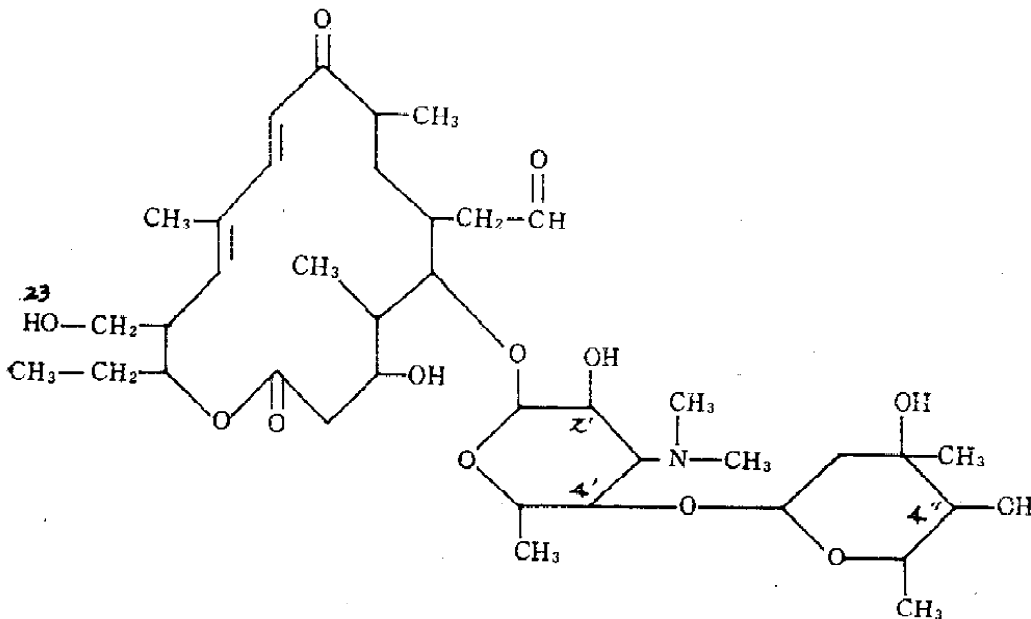
또한 R, R¹ 및 R²가 동일한 OMT의 2', 4', 23-트리에스테르 유도체는 OMT를 트리에스테르 유도체가 생성되기에 충분한 시간 동안 전단락에서 상술한 조건을 사용하여 직접 에스테르화 함에 의해 제조할 수 있다.

OMT의 23-모노에스테르 유도체는 상응하는 2', 23-디에스테르 또는 2', 4', 23-트리에스테르 유도체로 부터 2'-또는 2, 4'-위치의 아실그룹을 제거함에 의해 제조할 수 있다. 이러한 선택적 탈-에스테르화는 수용성 메탄올 내에서의 가온 또는 환류와 같은 공지의 공정을 사용하여 수행할 수 있다. 탈-에스테르화 반응은 2'-또는 2' 및 4'-아실그룹의 제거를 위해 필요한 시간을 결정하기 위해 TLC와 같은 표준기술을 사용하여 관찰할 수 있다.

또한, OMT의 23-모노에스테르 유도체는 상응하는 DMT의 23-모노에스테르 유도체로 부터 마이카로스를 산가수분해함에 의해 용이하게 제조된다.

OMT의 23-모노에스테르 유도체는 또한 OMT로부터 직접 제조할 수 있다. 이 방법은 OMT의 에스테르화를, 23-하이드록실 그룹의 아실화가 거의 완결될 때까지 2, 4, 6-콜리딘과 같은 외부염기의 존재 하에서 아실 클로라이드와 같이 적절하게 선택된 아실화제로 실온 정도의 저온에서 수행함을 특징으로 한다. 생성물은 표준공정을 사용하여 분리한다.

기술한 바와 같이, 본 발명의 OMT에스테르 유도체의 중요한 제조방법은 상응하는 DMT의 에스테르를 가수분해 하는 것이다. DMT의 구조는 다음 구조식(III)으로 표시된다 :



(III)

DMT에스테르는 4'-하이드록실그룹이 치환되어서 아실화로부터 보호되었기 때문에 상응하는 OMT에스테르의 제조에 유용한 출발물질로 제공된다. 마이카로실 치환체는 원하는 아실화가 수행된 다음에

계속해서 완화된 산 가수분해에 의해 제거될 수 있다.

본 발명의 OMT 에스테르 유도체는 산부가염을 형성한다. 이들 산부가염은 또한 항생제로 유용하게 본 발명의 한 부분을 형성한다. 다른 관점에서, 이러한 염은 예를들어 OMT에스테르 유도체를 분리하고 정제하기 위한 중간체로 유용하다. 그외에도, 이들 염은 물에 대한 증가된 용해도를 나타낸다.

대표적으로 적합한 염은 예를들어 황산, 염산, 인산, 아세트산, 숙신산, 시트로산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 팔미트산, 콜산, 파모산, 무스산, D-글루탐산, d-캄포산, 글루타르산, 글리콜산, 프탈산, 타타르산, 포름산, 라우르산, 스테아르산, 살리실산, 메탈설폰산, 벤질설폰산, 소르브산, 피크르산, 벤조산, 신남산 등과 같은 유기 및 무기산과의 표준 반응에 의해 형성된 염을 포함한다.

약제학적으로 무독한 산부가염이 본 발명의 염중에서 특히 바람직한 그룹이다.

OMT는 고르만(Gorman) 및 모린(Morin)의 미합중국특허 제3,459,853호에 기술된 바와 같이 완화된 산성조건하에서 타일로신, 데스마이코신, 마크로신 또는 락테노신의 가수분해에 의해 제조할 수 있다.

OMT의 제조에 바람직한 방법인 dmt의 완화된 산 가수분해는 발츠(Baltz)등의 유럽특허공고 제 42250A1호에 기술되어 있다.

DMT는 항생물질의 실질량이 생성될 때까지 심부 호기성 조건하에서 스트렙토마이세스 프라디에(strep-tomyces fradiae) NRRL 12170을 발효시켜 제조한다.

DMT는 염기화된 육즙 여액으로부터 에틸아세테이트와 같은 유기용매로 추출할 수 있으며 추출, 크로마토그래피, 및/또는 결정화에 의해 더 정제할 수 있다. DMT-생성균주인 스트렙토마이세스 프라디에는 Northern Regional Research Center, 1815 North University Street, Peoria, Illinois, 61604의 저장배양물 콜렉션에 기탁하였으며 기탁번호 NRRL 12170으로 이용할 수 있다.

OMT는 완화된 산 가수분해에 의해 DMT로부터 제조한다. 약 4 또는 그 이하의 pH를 갖는 DMT용액을 사용하여 가수분해를 수행할 수 있다. 본 방법에는 약 20° 내지 약 100°C의 온도를 사용할 수 있다. 가수분해를 수행하는데 필요한 반응 시간은 반응혼합물의 pH 및 사용된 온도에 따라 변화한다. 더 높은 pH값에서는 반응속도는 더 느리며, 더 높은 온도에서는 반응속도는 더 빠르다, 반응은 DMT를, 마이크로실 그룹을 제거하기에 충분한 시간 동안 완화된 산용액으로 처리함에 의해 수행하여 OMT를 생성시킨

또한, 그리고 가끔 바람직하게, OMT는 DMT로 전환시키기에 충분한 시간동안 상술한 바와 같은 완화된 산성조건을 사용하여, DMT가 생성된 발효육즙내에서 DMT를 처리함에 의해 제조할 수 있다. 이렇게 제조된 OMT는 본 분야에서 공지된 기술을 사용하여 발효육즙으로부터 분리할 수 있다.

본 발명의 OMT에스테르의 구체적인 예는 표 1에 열거된 일반식(1)의 화합물들을 포함한다.

[표 1]

구체적인 OMT 에스테르 유도체의 예

화합물번호	R	R ¹	R ²
1	아세틸	아세틸	페닐아세틸
2	아세틸	아세틸	펜옥시아세틸
3	아세틸	아세틸	(3,4-디클로로페닐티오)-아세틸
4	아세틸	아세틸	3-피리딜아세틸
5	H	H	페닐아세틸
6	H	H	펜옥시아세틸
7	H	H	(3,4-디클로로페닐티오)-아세틸
8	H	H	3-피리딜아세틸
9	아세틸	H	(P-클로로페닐)아세틸
10	H	H	(P-클로로페닐)아세틸
11	페닐아세틸	H	페닐아세틸
12	아세틸	H	페닐아세틸
13	아세틸	H	페닐프로피오닐
14	H	H	페닐프로피오닐
15	아세틸	H	(2,5-디메톡시페닐)아세틸
16	H	H	(2,5-디메톡시페닐)아세틸
17	아세틸	H	(P-니트로페닐)아세틸
18	H	H	(P-니트로페닐)아세틸

본 발명의 OMT에스테르 유도체는 병원성균, 특히 그람-음성균 마이코플라즈마(Mycoplasma)종 및 파스투렐라(Pasteurella)종의 성장을 억제한다. 예를들어, 표 II 및 III은 구체적인 예의 화합물이 어떤 균을 억제함을 있어서의 최소 억제농도(MIC's)를 표기한 것이다. 표 II에서의 MIC's는 표준한 천 희석법에 의해 측정한 것이다. 표 III의 MIC's는 통상적인 육즙-희석 미량 역가시험(birth=dilution microtiter test)을 사용하여 얻은 것이다. 비교를 위해 23-0-벤조일-omt(비교화합물 A)의 MIC가 주어졌다.

[표 II]

OMT 에스테르 유도체의 항생 활성

시험 미생물	시험 화합물								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
스타필로코커스 오레우스 X 1.1	0.25	0.25	2	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125
스타필로코커스 오레우스 V 41	0.25	0.25	4	0.5	0.125	0.25	0.25	0.25	0.125
스타필로코커스 오레우스 X 400	0.25	0.25	4	0.5	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25
스타필로코커스 오레우스 S 13E	0.25	0.25	2	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125
스타필로코커스 에피테리미디스 EPI1	0.25	0.25	2	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125
스타필로코커스 에피테리미디스 EPI2	0.25	0.5	4	0.5	0.25	0.25	0.25	0.125	0.25
스타필로코커스 파이오제네시스 C203	0.06	0.06	0.5	0.06	0.06	0.06	0.06	0.015	0.125
스트렙토코커스 뉴모니아에 Park I	0.03	0.015	0.5	0.06	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
스트렙토코커스 그룹 DX 66	0.125	0.25	2	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
스트렙토코커스 그룹 9960	0.125	0.25	2	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125
헤모필루스 인플루엔자에 Holt	1	1	NT	NT	0.5	0.5	NT	NT	NT
헤모필루스 인플루엔자에 R 252	1	1	NT	NT	1	0.5	NT	NT	NT

시험 미생물	시험 화합물									
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	A
스타필로코커스 오레우스 X 1.1	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.25
스타필로코커스 오레우스 V 41	0.25	0.25	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.25
스타필로코커스 오레우스 X 400	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.125	0.5
스타필로코커스 오레우스 S 13E	0.125	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25
스타필로코커스 에피테리미디스 EPI10	0.125	0.25	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25
스타필로코커스 에피테리미디스 EPI20	0.25	0.25	0.125	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.125	0.5
스트렙토코커스 파이오제네시스 C203	0.06	0.06	0.125	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06	0.05	0.125
스트렙토코커스 뉴모니아에 Park I	0.03	0.03	0.015	0.015	0.015	0.03	0.03	0.015	0.03	0.06
스트렙토코커스 그룹 DX 66	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25
스트렙토코커스 그룹 9960	0.125	0.25	0.125	0.125	0.125	0.125	0.25	0.125	0.125	0.25
헤모필루스 인플루엔자에 Holt	NT	1	1	0.5	0.25	1	1	1	1	2
헤모필루스 인플루엔자에 R 252	NT	1	1	0.5	0.25	2	2	1	1	2

[표 III]

OMT 에스테르 유도체의 항생활성

시험 미생물	시험 화합물								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
스타필로코커스 오레우스	0.097	0.097	0.39	0.39	0.097	0.39	<0.05	0.39	<0.05
스트렙토코커스 종 80	0.05	<0.05	<0.05	0.195	0.05	<0.05	<0.05	0.39	<0.05
파스투렐라 멀토시다 17E	1.56	1.56	1.56	3.12	1.56	1.56	1.56	3.12	1.56
파스투렐라 멀토시다 60A	0.78	1.56	3.12	3.12	0.78	1.56	1.56	0.78	0.78
파스투렐라 멀토시다 22A	3.12	3.12	6.25	3.12	1.56	3.12	3.12	3.12	1.56
파스투렐라 멀토시다 40G	3.12	1.56	3.12	3.12	1.56	1.56	1.56	3.12	1.56
파스투렐라 멀토시다 68C	1.56	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	1.56	3.12	0.78
파스투렐라 헤모리티카 22C	3.12	3.12	6.25	6.25	3.12	3.12	3.12	3.12	1.56
파스투렐라 헤모리티카 41D	3.12	3.12	12.5	3.12	3.12	3.12	6.25	6.25	3.12
파스투렐라 헤모리티카 23C	3.12	3.12	6.25	6.25	3.12	3.12	6.25	6.25	1.56
마이코플라스마 갈리셀티움	0.05	<0.05	<0.05	0.78	0.05	<0.05	<0.05	0.78	<0.05
마이코플라스마 시노비아에	0.05	NT	0.78	<0.05	0.05	NT	0.097	<0.05	<0.05
마이코플라스마 리요리니스	0.097	3.12	6.25	0.78	0.195	1.56	3.12	0.78	3.12

시험 미생물	시험 화합물									
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	A
스타필로코커스 오레우스	0.097	0.195	0.195	0.195	0.195	0.78	1.56	0.78	0.39	0.39
스트렙토코커스 종 80	0.097	<0.05	<0.05	<0.05	0.195	0.195	0.195	<0.05	0.195	0.195
파스투렐라 멀토시다 17E	1.56	1.56	1.56	1.56	0.78	3.12	6.25	1.56	3.12	1.56
파스투렐라 멀토시다 60A	0.78	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5	3.12	1.56	3.12	0.78
파스투렐라 멀토시다 22A	0.78	1.56	3.12	1.56	6.25	3.12	6.25	1.56	3.12	1.56
파스투렐라 멀토시다 40G	1.56	1.56	NT	0.78	3.12	3.12	3.12	1.56	1.56	NT
파스투렐라 멀토시다 68C	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	6.25	6.25	1.56	3.12	1.56
파스투렐라 헤모리티카 22C	1.56	3.12	6.25	3.12	3.12	6.25	6.25	3.12	3.12	6.25
파스투렐라 헤모리티카 41D	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	12.5	3.12	3.12	6.25
파스투렐라 헤모리티카 23C	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	6.25	6.25	3.12	3.12	3.12
마이코플라스마 갈리셀티움	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.097	<0.05	0.39	0.097	0.195	<0.05
마이코플라스마 시노비아에	<0.05	<0.05	<0.05	NT	NT	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.39
마이코플라스마 리요리니스	3.12	3.12	1.56	0.195	0.78	0.78	1.56	0.78	0.78	0.39

본 발명의 OMT 에스테르 유도체는 생체내에서 그람-양성균에 의해 야기된 실험적 세균성 감염에 대하여 항미생물 활성을 나타낸다. 시험화합물의 2가지 용량을 실험적 감염이 있는 쥐에게 투여한 경우에 관찰된 활성을 ED₅₀ 값 [시험동물의 50%를 보호하는 유효용량 mg/kg : 참조 Warren Wick 등, J. Bacteriol 81, 233-235(196)]으로 측정된다. 구체적인 예의 화합물에 대하여 관찰된 ED₅₀ 값은 표 IV에 주어졌으며, 비교화합물 A에 대하여 관찰된 ED₅₀값도 함께 주어졌다.

[표 IV]

OMT 에스테르 유도체 ED₅₀값^a

시험 화합물 ^b	스트렙토코커스 파이오제네스 C 203		시험 화합물	스트렙토코커스 파이오제네스	
	피 하	경 구		피 하	경 구
1	>30	159	7	NT	>150
3	NT ^c	>150	8	13	150
5	5.0	>100	12	6.5	155
6	6.0	>150	A	10.6	136

a mg/kg×2 : 감염 후 1시간 및 4시간에 투여된 용량

b 표 1에 기재된 화합물 번호.

c 시험하지 않음.

어떤 OMT 에스테르 유도체는 생체내에서 파스투렐라(pasteurella) 감염에 대하여 활성이다. 표 V는 병아리를 파스투렐라 멀토시다(pasteurella multocida [조류 피, 멀토시다의 20시간 트립토즈 육즙 배양물의 10⁻³ 희석액 0.1ml를 피하 투여한다.])로 감염시킨지 1시간 및 4시간 후에, 하루된 병아리에 에스테르 유도체를 30mg/kg의 용량수준으로 피하주사하는 시험의 결과를 요약한 것이다. 무투약 감염 병아리(각 대조군에 10마리)는 파스투렐라 감염의 24시간 이내에 모두 사망하였다.

[표 V]

병아리에 대한 파스투렐라 감염의 치료

화합물 ^a	치료한 병아리중의 사망수 / 치료한 병아리의 수	화합물	치료한 병아리중의 사망수 / 치료한 병아리의 수
1	9/10	9	10/10
2	9/10	10	2/10
3	10/10	12	8/10
4	8/10	13	6/10
5	0/10	14	0/10
6	1/10	16	15/20
7	1/10	18	11/15
8	0/10	A	10/10

a표 1에 기재된 화합물 번호

그러므로, 본 발명은 또한 그람-양성 및 파스투렐라 감염을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법을 수행함에 있어서, 일반식(1) 화합물의 유효량을 감염되었거나 감수성이 있는 온혈동물에게 비경구 투여한다. 그람-양성 및/또는 파스투렐라 감염을 억제하는데 유효한 용량은 감염의 중증도, 동물의 연령, 체중 및 상태에 따라 변화한다. 보호에 필요한 총용량은 일반적으로는 약 1 내지 약 200mg/kg의 범위이지만, 바람직하게는 약 5 내지 약 100mg/kg의 범위이다. 적합한 투여방법이 사용될 수 있다.

다른 관점에서, 본 발명은 그람-양성 및/또는 파스투렐라 감염의 억제에 유용한 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 일반식(1)의 화합물과 적합한 억제학적 부형제로 이루어진다. 이러한 조성물은 억제학적 분야에서 인정된 방법에 의해 비경구 투여를 위한 제형으로 제형화할 수 있다. 이들 화합물을 함유하는 유효한 주사용 조성물은 현탁제 형태이거나 용액형태일 수 있다. 적합한 제형을 제조함에 있어서, 일반적으로 산부가염의 수용성이 유리염기의 수용성보다 더 큰 것을 알 수 있다. 유사하게 염

용액형태에 있어서, 화합물은 생리학적으로 무독한 부형제내에 용해시킨다. 이러한 부형제에는 적합한 용매, 벤질알콜과 같은 보존제, 및 경우에 따라 완충제가 포함된다. 유용한 용매에는 예를 들어, 물 및 수용성알콜, 글리콜 및 디에틸 카보네이트와 같은 카보네이트 에스테르가 포함된다. 이러한 수용액은 일반적으로 50용량% 이하의 유기용매를 함유한다.

주사용 현탁제 조성물은 부형제와 같은 보조약의 존재 또는 부재하의 액체 현탁화 매질을 사용한다. 현탁화 매질은 예를 들어, 수용성 폴리비닐피롤리돈, 식물유 또는 고도로 정제된 광물유와 같은 불활성유, 또는 수용성 카복시메틸 셀룰로오즈일 수 있다.

적합한 생리학적으로 무독한 보조약은 현탁제 조성물에서 현탁화된 화합물을 유지시키는데 필수적인 것이다. 보조약은 카복시메틸셀룰로오즈, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴 및 알기네이트와 같은 농조화제 중에서 선택할 수 있다. 대부분의 계면활성제가 현탁화제로 또한 유용하다. 레시틴, 알킬페놀 폴리옥시에틸렌 옥사이드 부가물, 나프탈렌설포네이트, 알킬벤젠설포네이트 및 폴리옥시에틸렌소르비탄에스테르가 유용한 현탁화제이다.

액체 현탁화 매질의 친수성, 밀도 및 표면장력에 영향을 주는 대부분의 물질은 각각의 경우에 주사용 현탁제를 제조하는데 도움을 줄 수 있다. 예를 들어, 실리콘 기포방지제, 소르비톨 및 설탕이 유용한 현탁제일 수 있다.

본 발명의 수행을 더욱 완전히 설명하기 위해서, 다음 실시예가 제공되었다.

[제조 실시예 1]

DMT로부터 OMT를 제조하는 방법

A. DMT의 진탕-플라스크 발효법 스트렙토마이세스 프라디에 NRRL 12170의 동결건조된 펠렛트를 멸균수 1 내지 2ml에 분산시킨다. 이 용액의 일부(0.5ml)를 사용하여 다음 조성을 갖는 증식용 배지(150ml)를 접종시킨다 :

성분	함량(%)	성분	함량(%)
옥수수 칩지액	1.0	CaCO ₃	0.3
효모 추출물	0.5	대두유(조)	0.45
대두 조립(grit)	0.5	탈이온수	97.25

또한, 액체 질소중에 1ml 용량으로 보존된 에스.프라디에 NRRL 12170의 증식성 배양물을 신속히 녹여 증식용 배지를 접종하는데 사용한다. 접종한 증식용 배지를 300rpm 속도의 밀폐-상자 진탕기상에서 500ml 삼각플라스틱내에서 29℃로 약 48시간 동안 배양한다.

이 배양된 증식용 배지(0.5ml)를 사용하여 다음 조성을 갖는 생산용 배지 7ml를 접종시킨다 :

성분	함량(%)	성분	함량(%)
당 밀	2.0	(NH ₄) ₂ HPO ₄	0.04
옥수수분	1.5	CaCO ₃	0.2
여분	0.9	대두유(조)	3.0
옥수수 글루텐	0.9	탈이온수	91.36
NaCl	0.1		

접종한 발효 배지를 300rpm 속도의 밀폐-상자 진탕기상에서, 50ml 병중에서 29℃로 약 6일동안 배양한다.

B. DMT의 탱크 발효법

더 다량의 접종물을 얻기 위해서, A항에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 제조한, 배양된 증식용 배지 1,200ml를 사용하여 다음 조성을 갖는 2단계 증식용 성장배지 250갤론을 접종한다 :

성분	함량(%)	성분	함량(%)
옥수수칩지액	1.0	대두유(조)	0.5
대두유분	0.5	백서틴(조)	0.015
효모추출물	0.5	물	97.185
CaCO ₃	0.3		

50% NaOH 용액으로 pH를 8.5로 조정한다.

이 2단계 증식용 배지를 적절하게 통기 및 진탕시키면서, 350갤론 탱크에서 약 48시간 동안 28℃로 배양한다.

이와 같이 제조한 배양된 2단계 배지(144갤론)를 사용하여 다음 조성을 갖는 멸균생산용 배지 1,000갤론을 접종시킨다.

성분	함량(%)	성분	함량(%)
여분	0.875	(NH ₄) ₂ HPO ₄	0.04
옥수수분	1.5	당 밀	2.0
옥수수 글루텐	0.875	대두유(조)	3.0
CaCO ₃	0.2	백서틴	0.09
NaCl	0.1	물	91.32

50% NaOH 용액으로 pH를 7.2로 조정한다.

접종된 생산용 배지를 1,600갤론 탱크중에서 28℃의 온도로 8 내지 9일동안 발효시킨다. 발효 배지에는 멸균 공기를 통해 주어 용존 산소량이 약 30% 내지 50%되도록 유지시키고 통상적인 교반기를 사용하여 약 250rpm의 속도로 교반한다.

C. DMT의 분리

B항에 기술된 바와 같이 수득한, 전육즙(3,800l)을 필터 에이드를 사용하여 여과한다. 균사체 케이크를 물로 세척하여, 이 세척수를 여액에 가한다.

여액의 pH를 50%수산화나트륨의 수용액(9.5l)을 사용하여 pH 9.2로 조정한다. 여액을 에틸 아세테이트(2,000l)로 추출한다. 탈이온수(450l) 및 일염기성 인산나트륨(6.4kg)을 완전히 혼합하면서 에틸 아세테이트 추출물에 가한다. 이 혼합물의 pH를 인산용액(3,300ml; 인산 1부에 대하여 물 2부)을 사용하여 pH 6.0내지 pH4.35로 조정한다. 수용성상을 분리한다. 농조한 수용성상의 pH 50% 수산화나트륨 수용액(700ml)을 사용하여 pH 6.5로 조정한다.

생성된 용액을 진공하에서 약 225l의 용량으로 농축시킨다. 농축 용액의 pH를 10% 수산화나트륨 수용액(16l)을 가하고 pH 9.2로 조정한다. 생성된 염기성 용액을 발새 방지한다. 형성된 결정은 여과에 의해 분리하여, 탈이온수(50l)로 세척하고, 건조하여 생성물 약 8.6kg을 수득한다. 이와 같이 수득한 생성물은 아세톤-물로 재결정할 수 있다.

D. OMT의 제조

c항에 기술된 바와 같이 제조된 DMT를 희석산 용액내에 용해시킨다(최종 pH 1.8). 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 방치한 다음에 수산화나트륨을 가하여 pH 9.0으로 조정한다. 이 염기성용액을 에틸 아세테이트, 디클로로메탄 또는 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 진공하에서 증발시켜 OMT를 수득한다.

[제조 실시예 2]

DMT로 부터 OMT를 제조하는 변형방법

OMT는 DMT가 생성된 발효 육즙내의 DMT를 제조실시예 1의 D항에서 기술한 바와 같이 완화된 산으로 처리함에 의해 DMT로 부터 제조된다. OMT의 분리는 제조실시예 1의 C항에서 DMT에 대하여 기술한 것과 유사한 공정에 의하여 수행한다.

[제조 실시예 3]

N-(펜옥시아세틸옥시)숙신이미드

에틸 아세테이트(300ml)내의 펜옥시-아세트산(15.2g, 100밀리몰) 및 N-하이드록시 숙신이미드(11.5g, 100밀리몰)의 현탁액을 방욕중에서 냉각하고, N, N'-디사이클로헥실카보디이미드(20.6g, 100밀리몰)로 처리하여 0°에서 1시간동안 교반한 다음에 실온에서 방새 교반한다. 형성된 침전을 여과하고, 여액을 증발 건조시켜서, 잔사를 에틸 아세테이트로 결정화하여 N-(펜옥시-아세틸옥시)숙신이미드 15.0g을 수득한다.

[제조 실시예 4]

2', 4'-디-0-아세틸-OMT

OMT(50g)을 아세톤(900ml)내에 용해시키고 실온에서 교반하면서 무수 아세트산(25ml)을 적가하 처리한다. 2시간후에, 용매를 감압하에서 증발시키고, 농축물을 톨루엔(200ml)으로 희석하여, 재증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄내에 용해시키고, 이 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 추출한다. 유기층을 분리하여, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하여 증발 건조시킨다. 유리상 잔사를 일차적으로 직선구 배관계의 3 : 1 톨루엔-에틸 아세테이트(4:1) 및 에틸 아세테이트(4:1)로 다음에 에틸 아세테이트(2:1)로 용출시키면서 실리카겔(Wat-ers Prep 500)상에서 크로마토그래피한다. 목적생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하여, 합치고 증발 건조시켜 2', 4'-디-0-아세틸-OMT 42.0g(74%)을 수득한다.

TLC분석

TLC 분석은 디클로로메탄 : 메탄올 : 농수산화암모늄(90 : 10 : 2)과 같은 적절한 용매계 및 검출을 위한 자외선, 아니스알데히드 분무액 또는 요오드를 사용하여 실리카겔상에서 편리하게 수행한다.

[실시예 1]

2', 4'-디-0-아세틸-23-0-페닐아세틸-OMT(화합물 1)

제조실시예 4에서 기술한 바와 같이 제조된 2', 4'-디-0-아세틸-OMT(6.81g, 10.0밀리몰)를 디클로로메탄(100ml) 및 피리딘(5ml)내에 용해시키고, 방욕중에서 냉각하여, 수분을 배출시키면서 디클로로메탄(15ml)내의 페닐아세틸 클로라이드(1.70g, 11.0밀리몰)의 용액으로 처리한다. 미반응 출발물질을 소비시키기 위해 2시간 후 및 3시간 후에 디클로로메탄(5ml)내의 페닐아세틸 클로라이드(0.14ml, 1밀리몰)의 추가량을 가한다. 4시간 후에, 반응혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액내에 붓는다. 유기층을 분

[실시예 2]

2', 4'-디-0-아세틸-23-0-펜옥시아세틸-OMT(화합물 2)

제조실시예 4에서 기술한 바와 같이 제조한 2', 4'-디-0-아세틸 OMT(5.0g, 7.35밀리몰)를 디클로로메탄(200ml)내에 용해시키고, 제조실시예 3에서 기술한 바와 같이 제조된 N-(펜옥시아세틸옥시)숙신이미드(4.5g, 18밀리몰) 및 피리딘(25ml)으로 처리하여, 수분을 배출시키면서 실온에서 방새교반한다. 다음에 혼합물을 2시간동안 메탄올(15ml)로 처리하여 과잉의 아실화제를 분해한다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 톨루엔으로 희석하여 증발시킨다. 잔유오일을 톨루엔내에 용해시켜 실리카겔(Waters Prep 500)상에서 크로마토그래피하여, 직선구 배관계의 3 : 1 톨루엔-에틸아세테이트(4:1) 및 에틸 아세테이트(4:1)로 용출시킨다. 목적생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하여, 합치고, 증발건고시켜 2', 4'-디-0-아세틸-23-0-펜옥시아세틸-OMT (2) 3.7g을 수득한다.

질량 스펙트럼 : 815(M⁺)

[실시예 3]

2', 4'-디-0-아세틸-23-0-[(3, 4-디크로로페닐티오)-아세틸] OMT(화합물 3)

(3, 4-디크로로페닐티오)아세트산(6.94g, 29.4밀리몰) 및 N-하이드록시-숙신이미드(3.38g, 29.4밀리몰)를 디클로로메탄(200ml)내에 용해시키고, 방새교반하면서 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드(6.05g, 29.4밀리몰)로 처리한다. 15분 후에, 2', 4'-디-0-아세틸-OMT (4.0g, 5.9밀리몰)를 가한 다음 피리딘(15ml)을 가한다. 실온에서 1.5일 동안 교반한 후에, 침전을 여과에 의해 분리하고 디클로로메탄으로 추출한다. 여액을 합쳐서 NaHCO₃ 용액으로 세척하여 감압하에서 농축한다(50ml). 농축물을 실온에서 1시간동안 메탄올(15ml)로 처리하여 미반응 아실화제를 분해시킨다. 용매를 감압하에서 증발시켜, 잔유 오일을 헥산(5×200ml)으로 연마한다. 남은 오일을 디클로로메탄내에 용

해시키고, 5% NaHCO₃ 용액으로 세척하여, 건조하고(Na₂SO₄), 여과하여 증발건고 시킨다. 잔유 오일을 실리카겔(Water Perp 500)상에 크로마토그래프하여 직선구 배관계의 3 : 1 톨루엔-에틸아세테이트(41) 및 에틸 아세테이트(41)로 용출한다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하여, 합쳐서, 감압하에서 증발시킨다.

[실시예 4]

2', 4'-디-0-아세틸-23-0-(3-피리딜아세틸)-OMT(화합물 4)

1, 1'-카보닐디이미다졸(3.57g, 22밀리몰)을 질소 대기하에서 무수 테트라하드로푸란(THF, 50ml) 및 톨루엔(30ml)내에 용해시키고 3-피리딜 아세트산(2.74g, 20밀리몰)으로 처리한다. 실온에서 30분동안 교반한 후에, CO₂의 방출을 중지시킨다. 이 용액의 분취량(44ml, 1.5당량)을 시린지를 통해 취하고 무수 THF(50ml)내의 2', 4'-디-0-아세틸-OMT(5.0g, 7.34밀리몰)용액에 가한다. 이 혼합물을 85°에서 3.5시간동안 가열하고 아실이미다졸 용액의 다른 분취량(10ml)으로 처리하여 3시간동안 더 가열한다. 반세 실온에서 교반한 후에, 용액을 감압하에서 농축하고, 톨루엔으로 희석하여, 재농축하고 2 : 1 톨루엔-에틸 아세테이트로 희석하여 물로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)하여, 여과하고 증발건고시킨다. 잔사를 실리카겔(E. Merck 60)상에서 섬광 크로마토그래피에 의하여 정제하며, 칼럼은 톨루엔으로 충전시키고 일차적으로 직선 구배관계의 1 : 1 톨루엔-에틸 아세테이트(11) 및 에틸 아세테이트로 용출시킨 다음에 에틸 아세테이트로 용출시킨다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하고 합쳐서 증발건고시킨다.

[실시예 5]

A. 23-0-페닐아세틸-OMT(화합물 5)

실시예 1에서 기술한 바와 같이 제조된, 2', 4'-디-0-아세틸-23-0-페닐아세틸-OMT (1.0g)을 80% 수용성 메탄올(60ml) 내에 용해시키고 아르곤 대기하에서 1.5시간동안 환류시킨다. 용액을 냉각하고, 증발시켜 메탄올을 제거한 다음에 디클로로메탄과 포화 NaHCO₃ 용액 사이에서 분할한다. 유기층을 분리하여 건조(Na₂SO₄)하고 여과한다. 여액을 증발 건고시켜 23-0-페닐아세틸-OMT(5)를 정량적으로 수득한다. 질량 스펙트럼 : 715(M⁺).

B. 23-0-페닐아세틸-OMT (5)의 변형 제조방법.

OMT(3.0g, 5.0밀리몰)을 디클로로메탄(50ml) 및 2, 4, 6-콜리딘(2.5ml)내에 용해시키고, 아세톤-드라이아이스 욕중에서 냉각하여, 페닐아세틸 클로라이드(0.83ml, 6.3밀리몰)로 처리한다. 냉욕을 제거하고, 혼합물을 약 30분에 걸쳐 실온으로 가온하면서 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 건조하여(Na₂SO₄) 여과한다. 여액을 감압하에서 증발 건고시킨다. 잔사를 소량의 디클로로메탄내에 용해시키고 직선구배관계의 디클로로메탄(11) 및 디클로로메탄(11)내의 15%메탄올로 용출시키면서, 실리카겔(E. Merck 60)상에서 섬광 크로마토 그래피에 의하여 정제한다. 목적생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하고 합쳐서 증발건고시켜 23-0-페닐아세틸-OMT (5) 2.0g (56%)을 수득한다. 질량 스펙트럼 : 715(M⁺).

[실시예 6]

23-0-펜옥시아세틸-OMT(화합물 6)

실시예 2의 공정에 따라 제조된, 2', 4'-디-0-아세틸-23-0-페닐아세틸-OMT (2.37g)을 80% 수용성 메탄올(50ml) 내에 용해시키고, 아르곤 대기하에서 1시간동안 환류한다. 다음에 용액을 냉각하고, 감압하에서 농축하여 메탄올을 제거하고, 톨루엔으로 희석하여 증발시킨다. 잔사를 직선구 배관계의 디클로로메탄(11) 및 디클로로메탄(11)내의 15%메탄올로 용출시키면서, 실리카겔상에서 섬광 크로마토그래피에 의하여 정제한다. 목적생성물을 함유하는 분획을 TLC 분석으로 확인하고 합쳐서 증발건고시켜 23-0-펜옥시아세틸-OMT (6) 1.3g을 수득한다. 질량 스펙트럼 : 713(M⁺). 크로마토그래피 분리에 의한 나중의 분획에서, 23-0-펜옥시아세틸 에스테르의 가수분해의 거고로 얻어지는 OMT 0.5g을 수득한다.

[실시예 7]

23-0-[(3, 4-디클로로페닐티오)-아세틸]-OMT(화합물 7)

실시예 3에서 기술한 바와 같이 2', 4'-디-0-아세틸-23-0-[(3, 4-디클로로페닐티오)-아세틸]-OMT(2.0g)을 80% 수용성 메탄올(80ml) 내에 용해시키고, 아르곤 대기하에서 2시간동안 80°C로 가열한다. 용액을 냉각하고 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄내에 용해시키고, 건조하여(Na₂SO₄) 여과한다. 여액을 증발 건고시킨다. 잔사를 디클로로메탄 내에 용해시키고 디클로로메탄 내의 메탄올의 점증적 양(2% 150ml, 5% 150ml, 7.5% 450ml)을 사용하여 단계적으로 용출시키면서 실리카

[실시예 8]

23-0-(3-피리딜아세틸)-OMT(화합물 8)

실시예 4에서 기술한 바와 같이 하여 제조된, 2', 4'-디-0-아세틸-23-0-(3-피리딜-아세틸) OMT(1.5g)을 80% 수용성 메탄올(50ml) 내에 용해시키고, 75분동안 환류시킨다. 용액을 냉각하여 감압하에서 증발 건고시킨다. 잔사를 헥산내에 현탁시키고 여과한다. 불용성 물질을 헥산으로 세척하여 공기 건조시키고 23-0-(3-피리딜아세틸)-OMT (8) 1.2g을 수득한다. 질량 스펙트럼 : 717(M⁺).

[실시에 9]

2'-0-아세틸-23-0-(p-클로로페닐아세틸)-OMT(화합물 9)

p-클로로페닐아세트산(4.3g, 25밀리몰) 및 1-하이드록시벤조트리 아졸(3.4g, 25밀리몰)을 THF(150ml)내에 용해시킨다. 용액을 방욕중에서 냉각하고 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드(6.05g, 29.4밀리몰)로 처리한다. 반응혼합물 0°C에서 3시간동안 교반한 다음에 냉장고내에 방제둔다. 잔사를 아세톤(75ml)내에 용해시키고 여과하여 2'-0-아세틸-DMT(10g, 12.8밀리몰) 및 이미다졸(0.87g, 12.8밀리몰)로 처리한다. 아세톤을 가하여 용액의 용량을 125ml로 한 다음에, 트리에틸아민(1.87ml, 12.8밀리몰)을 가한다. 반응물을 실온에서 20시간동안 교반한 후에 용매를 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 섬광-크로마토그래피 실리카겔 칼럼상에 충전시키고 구배관계의 4 : 1 톨루엔-에틸 아세테이트와 에틸아세테이트 단독으로 용출시킨다. 목적 분획을 TLC 분석결과를 기초로 하여 합쳐서, 증발건고시켜 2'-0-아세틸-23-0-(p-클로로페닐아세틸)-DMT 4.75g을 수득한다.

이렇게 하여 제조된 2'-0-아세틸-23-0-(p-클로로페닐아세틸)-DMT(4.35g, 4.65밀리몰)를 1N 황산(175ml)내에 용해시키고 실온에서 1시간동안 교반한다. 기포형성이 중지될 때까지 포화 NaHCO₃ 용액을 조심스럽게 가하고, 생성물을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 분리하여, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하여 증발 건고시킨다. 잔사를 실리카겔 상에서 섬광크로마토그래피에 의해 정제하는데, 일차적으로는 4 : 1 톨루엔-에틸 아세테이트로 용출시키고 이어서 에틸 아세테이트 비율을 100%까지 증가시키면서 용출시킨다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 TLC로 확인하여, 합치고 증발 건고시켜 2'-0-아세틸-23-0-(p-클로로페닐아세틸)-DMT(9) 3.1g을 수득한다. 질량스펙트럼 : 791(M⁺).

[실시에 10]

23-0-(p-클로로페닐아세틸)-OMT(화합물 10)

실시에 9에서 기술한 바와 같이 하여 제조된 2'-0-아세틸-23-0-(p-클로로페닐아세틸)-OMT(1.88g, 2.37밀리몰)를 80% 수용성 메탄올(113ml)내에 용해시키고 용액을 80°에서 40분동안 교반한다. 용액을 냉각시키고, 감압하에서 농축하여 메탄올을 제거하고 포화 NaHCO₃ 용액으로 희석한다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출한다. 유기층을 분리하여, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과한다. 여액을 감압하에서 증발시켜 23-0-(p-클로로페닐아세틸)-OMT(10) 1.70g을 수득한다. 질량 스

[실시에 11]

2', 23-디-0-페닐아세틸-OMT(화합물 11)

페닐아세트산(2.72g, 27밀리몰)을 1 : 1 테트라하이드로푸란 : 아세트니트릴(50ml)내에 용해시키고 N, N'-디사이클로헥실카보디이미드(2.79g, 13.5밀리몰)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 형성된 침전을 여과에 의해 제거한다. 여액을 DMT(10g, 13.5밀리몰) 및 피리딘(10ml)으로 처리한다. 실온에서 40시간동안 교반한 후에, 혼합물을 감압하에서 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄내에 용해시키고, 용액을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척한다. 유기층을 분리하여, 건조시키고(Na₂SO₄), 여과하여, 여액을 증발건고시킨다. 얻어진 잔사를 톨루엔 : 에틸 아세테이트(2 : 1, 1 : 1, 2 : 3)를 사용하여 단계적으로 용출시키고 최종적 에틸 아세테이트로 용출시키면서, 실리카겔 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 정제한다. 분획은 TLC로 분석한다. 적절한 분획을 합쳐서 증발 건고시킨다. 용출된 1차 생성물은 2', 23-디-0-페닐아세틸-DMT(271mg)이다

본 방법에서 제조된 2', 23-디-0-페닐아세틸-DMT(1.0g)를 1N 황산(175ml)내에 용해시키고, 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 가스 방출이 중지될 때까지 포화 NaHCO₃ 용액을 조심스럽게 가한다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 분리하여, 건조시키고(Na₂SO₄) 여과한다. 여액을 감압하에서 증발시킨다. 수득된 잔사를 톨루엔-에틸 아세테이트(2 : 1 400ml, 1 : 1 600ml, 1 : 2 600ml, 1 : 3 400ml)를 사용하여 단계적으로 용출시키고, 최종적으로 에틸 아세테이

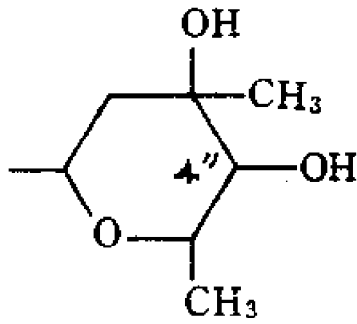
[실시에 12]

주사용제형

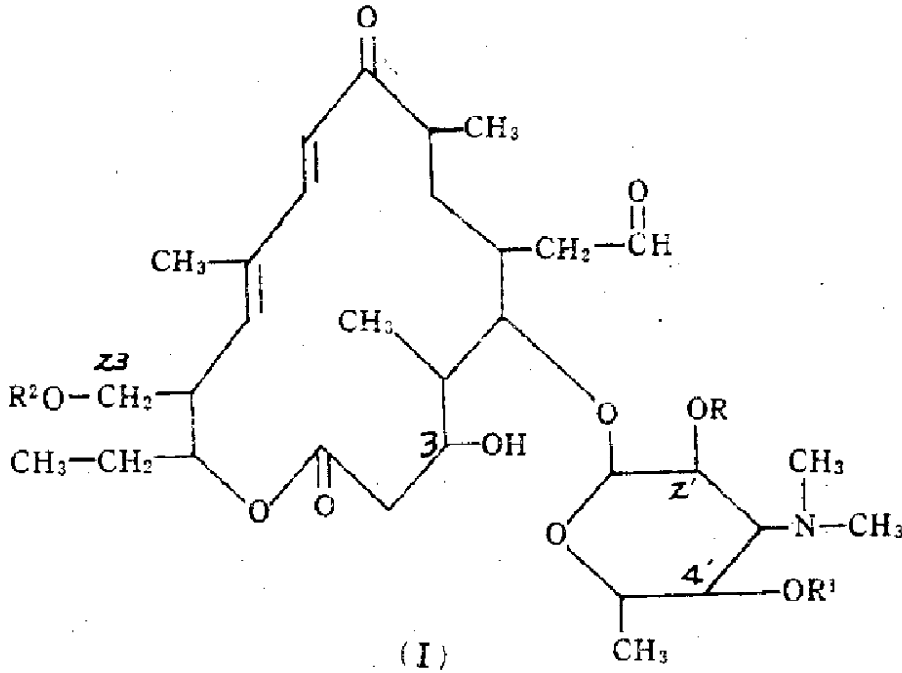
- A) 일반식(1)의 염기를 프로필렌 글리콜에 가한다. 물 및 벤질 알콜을 가하여, 용액이 프로필렌글리콜 50용량%, 벤질알콜 4용량% 및 일반식(1)의 염기 200mg/ml를 함유하도록 한다.
- B) 용액이 일반식(1)의 염기 50mg/ml를 함유하도록 하는 것을 제외하고는 A항에서 기술한 바와 같이 용액을 제조한다.
- C) 용액이 일반식(1)의 염기 350mg/ml를 함유하도록 하는 것을 제외하고는 A항에서 기술한 바와 같이 용액을 제조한다.
- D) 용액이 일반식(1)의 타트레이트 500mg/ml를 함유하도록 하는 것을 제외하고는 A항에서 기술한 바와 같이 용액을 제조한다.
- E) 현탁액은 미세하게 분쇄된 일반식(1)화합물을 완전히 혼합하면서 카복시메틸 셀룰로오스에 가하여 현탁액이 현탁액 ml당 일반식(1)염기 200mg을 함유하도록 하여 제조한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

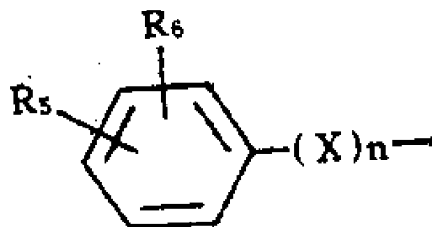


R¹ 이 인 일반식 (1)의 상응하는 화합물로 부터 마이카로스를 산 가수 분해하고, R이 수소가 아니면, 임의로 생성물의 2' 위치를 탈-에스테르화 함을 특징으로 하여, 다음 일반식 (1)의 화합물 및 그의 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, R은 수소, 임의로 치환된 C₁ 내지 C₅-알카노일 또는 임의로 치환된 벤조일, 페닐아세틸,

또는 페닐프로피오닐중에서 선택되며, R¹은 수소이고, R²는 $R^1-(CH_2)_m-C(=O)-$ 이며, m은 1또



는 2이고, R³는 3-피리딜 또는 일반식 [여기에서, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 니트로이며, X는 산소 또는 황이고 n은 0 또는 1이다]의 그룹이다.

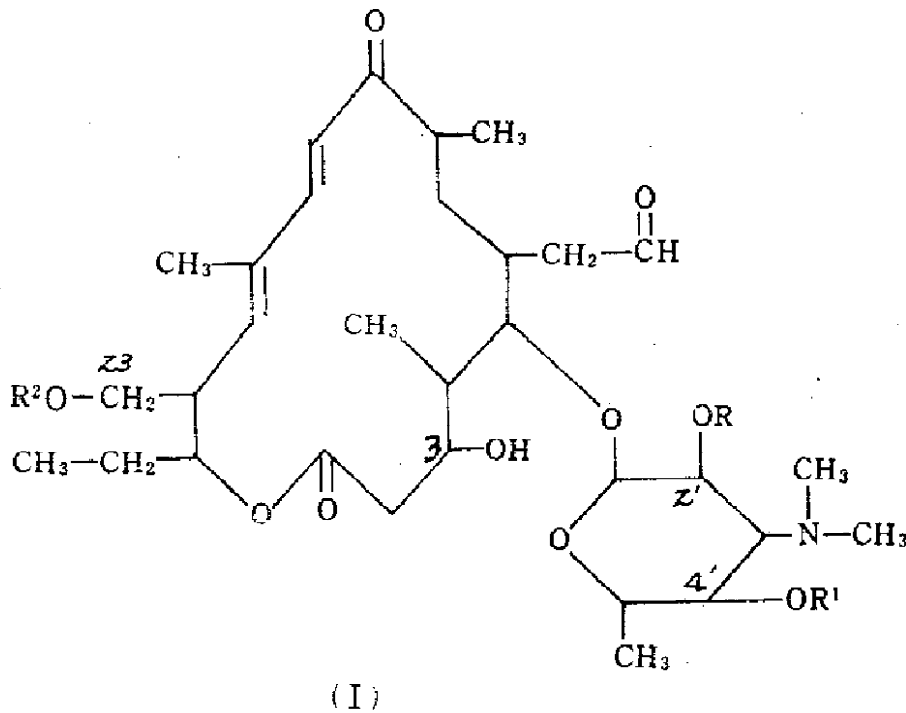
청구항 2

제 1 항에 있어서, 마이카로스를 R이 수소인 일반식 (1)의 화합물로 부터 가수분해시켜 R 및 R¹이 모두 수소인 일반식 (1)의 생성물 제조하는 방법.

청구항 3

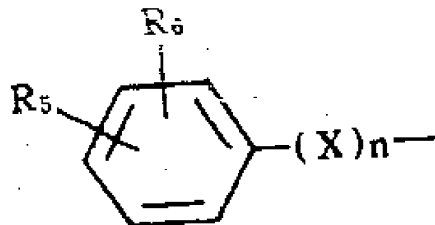
R 및 R¹이 다음 일반식 (1)에서 정의하는 바와같고 R²가 수소인 일반식 (1)의 화합물을, 적합한 아실

화제를 사용하여 에스테르화 하고 임의로 생성물의 2' 및 4' 위치를 탈-에스테르화 시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식 (I)의 화합물 및 그의 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, R 및 R¹은 수소, 임의로 치환된 C₁ 내지 C₅-알카노일 또는 임의로 치환된 벤조일, 페닐

아세틸, 또는 페닐프로피오닐중에서 선택되며, R₂는 $R^3-(CH_2)_m-C(=O)-$ 이고, m은 1 또는 2이며,



R³는 3-피리딜 또는 일반식 [여기에서, R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시 또는 니트로이고, X는 산소 또는 황이고, n은 0

청구항 4

제 1 항 내지 3항중의 어느 하나에 있어서, R³가 임의로 치환된 벤질인 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 3항중의 어느 하나에 있어서, R³가 임의로 치환된 펜옥시메틸인 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 3항중의 어느 하나에 있어서, R³가 임의로 치환된 페닐티오메틸인 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 3항중의 어느 하나에 있어서, R³가 임의로 치환된 2-페닐에틸인 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 3항중의 어느 하나에 있어서, R³가 임의로 치환된 2-펜옥시메틸인 방법.