(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
C07H 17/08

(45) 공고일자 2001년03월02일
(11) 등록번호 10-0283990
(24) 등록일자 2000년12월14일

(21) 출원번호 10-1998-0060263
(22) 출원일자 1998년12월29일
(65) 공개번호 특2000-0043839
(43) 공개일자 2000년07월15일

(73) 특허권자 한미약품공업주식회사 민경윤
경기도 화성군 팔탄면 하저리 893-5
(72) 발명자 서귀현
경기도 이천시 증포동 244-3번지 대우 2차 아파트205동 1301호
김남두
경기도 오산시 수청동 532-1 202호
배형준
경기도 안양시 동안구 부흥동 1102 관악타운 아파트 127동 504호
이관순
서울특별시 송파구 가락동 극동아파트 2동 806호
(74) 대리인 김석중, 최규팔

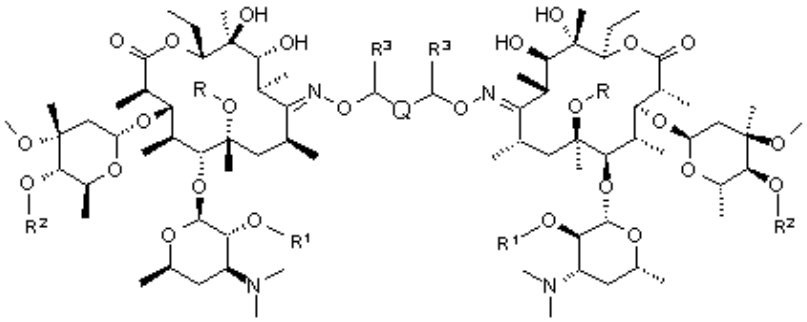
심사관 : 임혜준

(54) 에리스로마이신 A 유도체 및 그의 제조방법

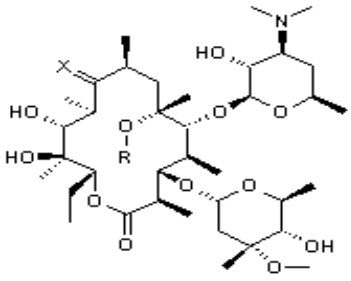
요약

본 발명은 다음 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체 및 이들을 제조하는 방법, 이들을 이용하여 다음 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1



화학식 2



상기식에서 Q는 -(CH=CH)$_m$-으로 표시되는 시스(cis-) 또는 트랜스(trans-)의 알켄닐렌기, -[CH=CH-(CH$_2$)$_m$-CH=CH]-으로 표시되는 α,ω-디에닐렌기 및 오르토(ortho-), 메타(meta-) 또는 파라(para-) 등으로 구성

된 페닐, 나프탈렌닐, 안트라세닐 또는 피리딘닐기 등의 아릴렌기이고, R^3가 1-알켄닐기 또는 아릴기일 때 $-(CH_2)_n-$으로 표시되는 알킬렌기이고, m은 1 내지 3의 정수이며, n은 0 내지 10의 정수이며, 알킬렌기, 알켄닐렌기, 디에닐렌기 또는 아릴렌기에는 1개이상의 수소 대신에 적당한 알킬 치환체가 도입된 상태를 포함하고; R는 수소 또는 1 내지 3의 탄소수를 갖는 알킬기이고; R^1 또는 R^2는 서로 동일하거나 다른 것으로서 수소 또는 $-SiR^4R^5R^6$로 표시되는 실릴기이며, R^4, R^5, 및 R^6은 서로 동일하거나 상이한 것으로서, 탄소원자수 1 내지 6의 알킬기, 페닐기가 치환된 탄소원자수 1 내지 3개의 알킬기, 페닐기, 탄소원자수 5 내지 7의 시클로알킬기, 탄소원자수 2 내지 5의 알켄닐기이며; R^3는 수소, 1-알켄닐, 또는 아릴기이고; X는 O 또는 N-OH 이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 6-O-메틸에리스로마이신 A (클라리스로마이신)과 같은 6-O-알킬에리스로마이신 또는 그의 9-옥심의 중간체로서 유용한 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체 및 그의 제조방법과 이 유도체를 사용한 6-O-알킬에리스로마이신 A의 제조방법에 관한 것이다.

6-O-메틸에리스로마이신 A는 그램 양성균, 일부의 그램 음성균, 혐기성 박테리아, Mycoplasma, 및 Chlamidia 등과 같이 인간이나 포유동물에게 질병을 유발하는 많은 균들에 대하여 탁월한 항균력을 보여주는 반합성 마크로라이드 항생제이면서 또한 이 분야의 다른 항생제의 제조에 사용될 수 있는 주요 중간체이다.

6-O-메틸에리스로마이신 A를 포함한 6-O-알킬에리스로마이신 A 유도체는 통상적으로 적절히 보호된 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체의 6 위치를 선택적으로 알킬화하고 보호기를 제거한 다음 탈옥심화 과정을 거쳐 제조된다. 에리스로마이신 A 9-옥심은 옥심의 -OH기를 비롯하여 수 개의 반응성이 큰 히드록시기 및 3' 위치의 디메틸아미노기를 지니고 있기 때문에 적당한 치환기로 이들을 보호한 뒤 6 위치의 히드록시기에 알킬화를 수행하는 것이 매우 중요하다. 종래에 에리스로마이신 A 9-옥심으로부터 6-O-알킬에리스로마이신 A 유도체, 특히 6-O-메틸에리스로마이신 A를 제조하는 방법이 유럽특허 0,158,467호, 0,195,960호, 0,272,110호, 미국특허 5,719,272호 및 국제특허 97-36913호 등에 개시되어 있다. 이와 유사하게 에리스로마이신 A로부터 제조하는 방법도 유럽특허 0,147,062호 및 0,177,696호에 개시되어 있으나 실용적인 방법은 아니다.

지금까지 공지된 에리스로마이신 A 9-옥심으로부터 6-O-알킬에리스로마이신 A 유도체를 제조하는 방법은 다음과 같이 요약될 수 있다. (1) 첫째, 에리스로마이신 A 9-옥심의 옥심 -OH기를 알킬기 등으로 보호하고 2' 위치의 히드록시기 및 3' 위치의 디메틸아미노기를 벤질옥시카르보닐기로 보호한 다음 6 위치의 히드록시기에 메틸화와 같은 알킬화를 수행하는 방법이다. 그러나 이 방법은 보호기로 사용되는 벤질옥시카르보닐 클로라이드가 고가이며 과량으로 사용해야 하기 때문에 공업적으로 사용하는데 많은 문제를 유발한다. 또한 6 위치의 히드록시기에 알킬화를 수행한 후 3' 디메틸아미노기의 메틸기를 재생하는 공정이 부가적으로 필요하다는 단점이 있다. (2) 둘째, 에리스로마이신 A 9-옥심의 옥심 -OH기 및 2' 위치 히드록시기의 보호시 동일한 치환기로 3' 위치 디메틸아미노기를 4급염으로 만들어 보호하고 6 위치의 히드록시기에 알킬화를 수행하는 방법이다. 그러나 이 방법은 6 위치 히드록시기에 알킬화 수행 후 수소화 반응에 의한 탈보호과정에서 촉매독 (catalytic poison) 에 의하여 2' 위치보호기가 쉽게 제거되지 않는 단점이 있다. (3) 셋째, 에리스로마이신 A 9-옥심의 옥심 -OH기를 시클로헥사논 디이소프로필케탈과 같은 케탈 유도체로 보호하고 2' 위치 및 4" 위치의 히드록시기를 실릴기로 보호하고 6 위치 히드록시기에 알킬화를 수행하는 방법이다. 이 방법은 3' 위치의 디메틸아미노기를 보호할 필요가 없으며 알킬화 수행 후 보호기를 동시에 제거할 수 있다는 장점이 있으나 옥심의 -OH기를 보호하는데 사용되는 케탈 유도체를 제조하여야 하는 단점이 있다. (4) 넷째, 에리스로마이신 A 9-옥심의 옥심 -OH기와 2' 위치 및 4" 위치의 히드록시기를 모두 실릴기로 보호하고 6 위치 히드록시기에 알킬화를 수행하는 방법이다. 그러나 이 방법은 옥심의 보호기로서는 실릴기가 매우 불안정하여 6 위치 히드록시기에 대한 알킬화 반응에서 옥심의 -OH에 알킬화가 발생하는 등 많은 문제를 일으키는 단점이 있다.

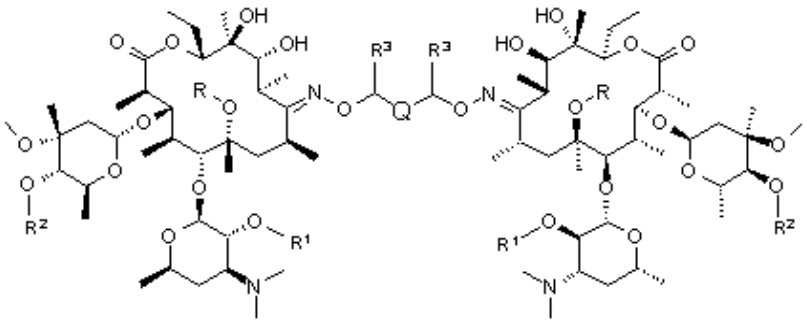
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이에 본 발명자들은 상기와 같은 종래 방법의 문제점을 해결하고 향상된 수율로 저렴하게 6-O-알킬에리스로마이신 A를 제조하기 위하여 지속적인 연구를 수행한 결과 종래의 방법과는 매우 상이한 새로운 방법으로 에리스로마이신 9-옥심기를 보호하는 방법을 발명하게 되었다.

즉 본 발명자들은 2개의 위치에서 옥심과 반응할 수 있는 보호기를 이용하여 2분자의 에리스로마이신 9-옥심의 -OH기를 1분자의 보호기로 옥심의 -OH기를 보호하여 대칭구조의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 합성한 후, 에리스로마이신 A의 2' 위치 및 4" 위치에 해당하는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체의 4개의 히드록시기를 실릴 보호기로 보호하고, 6 위치의 히드록시기에 선택적으로 알킬화를 수행한 다음, 보호기를 제거하고 탈옥심화하여 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 및 그 옥심을 효과적으로 제조할 수 있음을 알게 되었다.

따라서 본 발명의 목적은 하기 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제공하는 것이다.

[화학식 I]



상기식에서 Q는 -(CH=CH)$_m$-으로 표시되는 시스(cis-) 또는 트랜스(trans-)의 알켄닐렌기, -[CH=CH-(CH$_2$)$_m$-CH=CH]-으로 표시되는 α,ω-디에닐렌기 및 오르토(ortho-), 메타(meta-) 또는 파라(para-) 등으로 구성된 페닐, 나프탈렌닐, 안트라세닐 또는 피리딘닐기 등의 아릴렌기이고, R^3가 1-알켄닐기 또는 아릴기일 때 -(CH$_2$)$_n$-으로 표시되는 알킬렌기이고, m은 1 내지 3의 정수이며, n은 0 내지 10의 정수이며, 알킬렌기, 알켄닐렌기, 디에닐렌기 또는 아릴렌기에는 1개이상의 수소 대신에 적당한 알킬 치환체가 도입된 상태를 포함하고; R는 수소 또는 1 내지 3의 탄소수를 갖는 알킬기이고; R^1 또는 R^2는 서로 동일하거나 다른 것으로서 수소 또는 -SiR^{4}R^{5}R^{6}로 표시되는 실릴기이며, R^4, R^5, 및 R^6은 서로 동일하거나 상이한 것으로서, 탄소원자수 1 내지 6의 알킬기, 페닐기가 치환된 탄소원자수 1 내지 3개의 알킬기, 페닐기, 탄소원자수 5 내지 7의 시클로알킬기, 탄소원자수 2 내지 5의 알켄닐기이며; R^3는 수소, 1-알켄닐, 또는 아릴기이다.

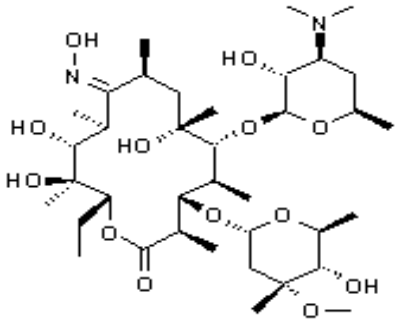
본 발명의 또 다른 목적은 다음 화학식 3의 에리스로마이신 A 9-옥심과 다음 화학식 4로 표시되는 이합고리체를 반응시켜 다음 화학식 5로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서, R, R^1, 및 R^2가 각각 수소인 화합물)를 얻거나;

상기 화학식 5의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 실릴화 반응시켜 다음 화학식 6으로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서, R가 수소이고, R^1이 -SiR^{4}R^{5}R^{6}이고, R^2가 수소 또는 -SiR^{4}R^{5}R^{6}인 화합물)를 얻거나;

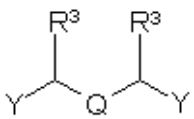
상기 화학식 6의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 알킬화 반응시켜 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(R과 R^1이 수소가 아닌 화합물)를 얻거나:

상기 화학식 1의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 탈실릴화 반응시켜 화학식 7로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서 R이 수소가 아니고, R^1과 R^2가 각각 수소인 화합물)를 얻는 단계를 포함하는 화학식 1의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것이다:

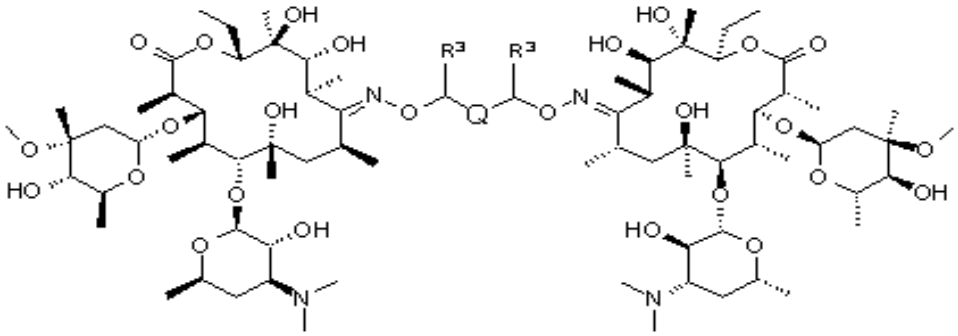
화학식 3



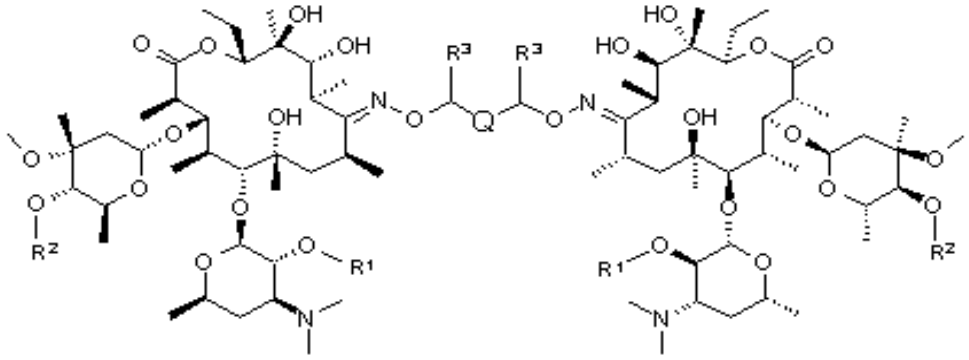
화학식 4



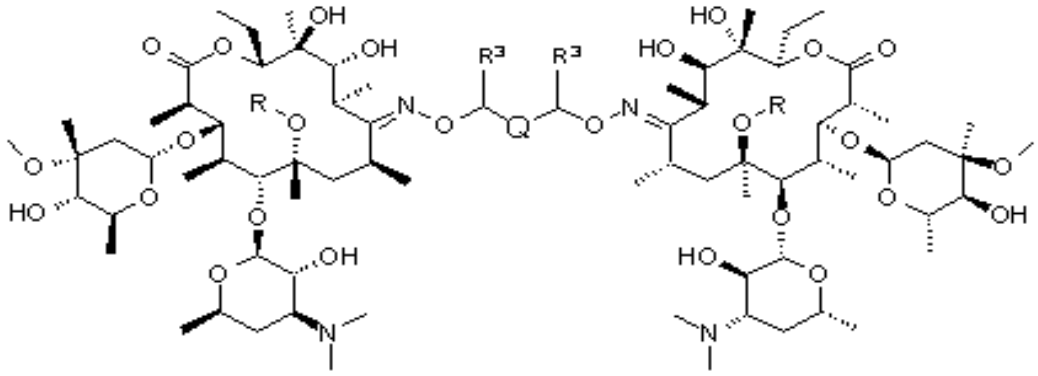
화학식 5



화학식 6



화학식 7

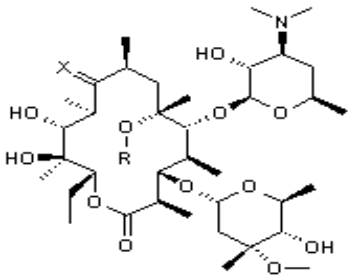


상기식에서, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, Y는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트이다.

본 발명의 또 다른 목적은 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체로부터 옥심기를 보호하고 있는 관능기를 제거하여 X가 N-OH인 다음 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심을 제조하거나;

화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체로부터 옥심기를 보호하고 있는 관능기의 제거 및 탈옥심화 반응을 연속적으로 수행하여 X가 O인 다음 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 유도체로부터 화학식 2의 6-O-알킬에리스로마이신 A를 제조하는 방법을 제공하는 것이다:

[화학식 2]



상기식에서, X는 O 또는 N-OH이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A-9 옥심 유도체로서, 이 유도체는 2분자의 에리스로마이신 9-옥심을 옥심의 특정 보호기로 특정 그룹에 연결시킴으로써 목적 화합물인 6-O-알킬에리스로마이신 A 유도체를 높은 수율로 간편하게 제조할 수 있다. 본 발명에서 알킬이 지칭하는 바는 탄소수 1 내지 3 개의 알킬기를 의미한다.

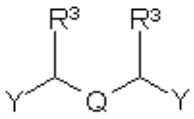
본 발명의 상기 화학식 1의 에리스로마이신 A-9 옥심 유도체에서, Q는 파라(para-)로 구성된 페닐기이고; R는 수소 또는 메틸기이고; R^1 과 R^2가 서로 동일하면서 수소 또는 트리메틸실릴기이고; R^3가 수소인 유도체가 바람직하다.

본 발명에 의하여 제공되는 상기 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체와 화학식 1의 화합물로부터 화학식 2로 표시되는 6-O-메틸에리스로마이신 A 및 그의 9-옥심을 제조하는 방법은 상기 화학식 3으로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심으로부터 하기의 여러 단계의 반응을 단계별로 수행하여 완성하거나, 단계별로 제조되는 목적물을 단리하지 않고 2개 이상의 필요한 단계를 연속적으로 또는 동시에 수행함으로써 완성된다. 따라서 본 발명은 이 두 가지 방법을 모두 포함하며, 이를 상세히 설명하면 다음과 같다.

단계 1)

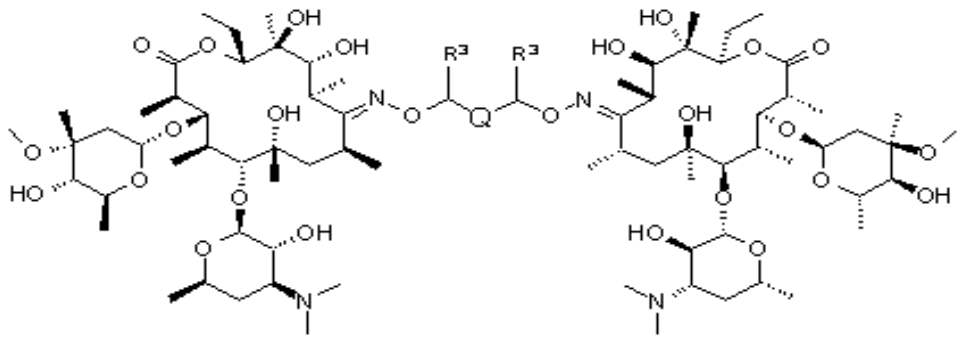
상기 화학식 3의 에리스로마이신 A 9-옥심과 하기 화학식 4로 표시되는 이합 고리체를 비양자성 극성용매 중에서 염기를 사용하여 반응시킴으로써 하기 화학식 5로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조한다.

[화학식 4]



상기식에서 Q는 $-(CH=CH)_m-$으로 표시되는 시스(cis-) 또는 트랜스(trans-)의 알켄닐렌기, $-[CH=CH-(CH_2)_m-CH=CH]-$으로 표시되는 α,ω-디에닐렌기 및 오르토(ortho-), 메타(meta-) 또는 파라(para-) 등으로 구성된 페닐, 나프탈렌닐, 안트라세닐 또는 피리딘닐기 등의 아릴렌기이고, R^3가 1-알켄닐기 또는 아릴기일 때 $-(CH_2)_n-$으로 표시되는 알킬렌기이고, m은 1 내지 3의 정수이며, n은 0 내지 10의 정수이며, 알킬렌기, 알켄닐렌기, 디에닐렌기 또는 아릴렌기에는 1개이상의 수소 대신에 적당한 알킬 치환체가 도입된 상태를 포함하고; R^3는 수소, 1-알켄닐, 또는 아릴기이고; Y는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메실레이트, 토실레이트 및 트리플레이트 등과 같은 이탈기이다.

[화학식 5]



상기식에서 Q 및 R^3는 상기 정의한 바와 같다.

화학식 4로 표시되는 이합 고리체의 예로는 1,2-디브로모-1,2-디페닐에탄 등과 같은 아릴기가 치환된 알

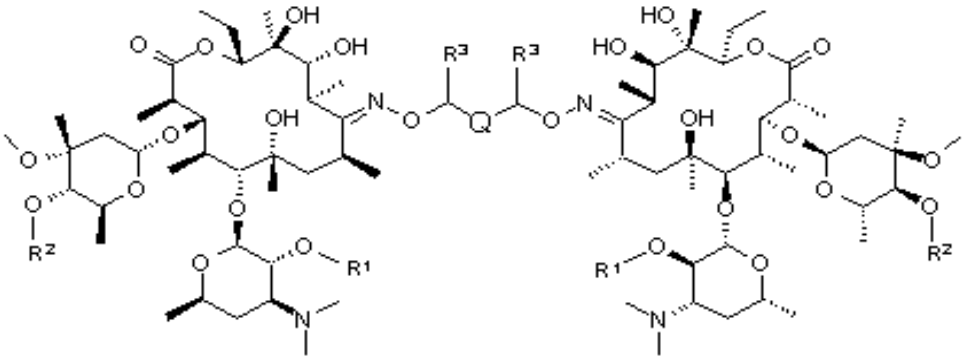
릴기, 1,4-디클로로-2-부텐 등과 같은 알켄닐기, α,α'-디클로로-o-크실렌, α,α'-디클로로-m-크실렌, α,α'-디클로로-p-크실렌, 2,4-비스(클로로메틸)-1,3,5-트리메틸벤젠, 2,6-비스(클로로메틸)피리딘 등과 같은 아릴기 등을 들 수 있다. 이합 고리체는 에리스로마이신 A 9-옥심에 대하여 0.5몰 당량을 사용하는 것이 바람직하다. 이때 사용되는 용매로는 아세톤, 아세토니트릴, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로퓨란, 1,4-디옥산, N,N-디메틸포름아마이드, N,N-디메틸아세트아마이드, 디메틸술폭시드, 술폴란 N,N,N',N',N",N"-헥사메틸포스포라마이드 등과 같은 비양자성 극성용매 또는 이들의 혼합용매가 바람직하다. 사용되는 염기로서는 예를 들어 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, t-부톡시화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등을 사용할 수 있으며, 에리스로마이신 A 9-옥심에 대하여 1 내지 1.5몰 당량을 사용하는 것으로 충분하다. 반응은 -15℃ 내지 50℃, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 교반하면서 수행할 수 있다. 반응이 완료된 후에는 반응물을 물에 분산시키고 생성된 고체를 여과하여 건조시킴으로써 간편하게 목적물을 수득할 수 있다.

본 발명에 의한 화학식 4와 같은 이합 고리체와의 반응에 사용되는 화학식 3의 에리스로마이신 A 9-옥심은 2개의 '신 (syn)' 형과 '안티 (anti)' 형의 이성체로 존재할 수 있다. 본 발명에서는 이들 이성체 중 어느 하나로 존재하여도 좋고 또는 각각의 혼합물로 존재하여도 좋으며, 바람직하게는 안티형의 이성체가 좋다.

단계 2)

상기 화학식 5로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체는 여러 가지의 실릴화제와 반응시켜 에리스로마이신 A의 2' 위치 및 4" 위치에 해당되는 상기 화학식 5의 2개의 2' 위치 히드록시기와 2개의 4" 위치 히드록시기들이 실릴기로 보호된 하기 화학식 6로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조한다.

[화학식 6]



상기식에서 Q, R^1, R^2, 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R^1은 수소는 아니다.

상기 화학식 5의 화합물에 대한 실릴화제의 예로는 트리메틸클로로실란, 트리에틸클로로실란, tert-부틸디메틸클로로실란 등의 클로로실란류, 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔, 트리메틸실릴이미다졸, N,N-디메틸아미노트리메틸실란 등의 실릴아민류 및 비스(트리메틸실릴)아세트아미드, 트리메틸실릴 디페닐우레아, 비스(트리메틸실릴)우레아 등의 실릴아미드류 등을 들 수 있다. 클로로실란류를 사용하는 경우에는 염기 존재하에 반응을 수행하는 것이 바람직하고, 이때 사용하는 염기의 예로는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등의 무기염과 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리-n-부틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아민, 이미다졸, 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데-7-센 등의 유기염기 등을 열거할 수 있다. 실릴아민류를 사용하는 경우에는 염화암모늄, 피리딘 염산염, 피리딘 p-톨루엔설폰산염 등의 약산염을 함께 사용하는 것이 바람직하다. 사용한 실릴화제의 양은 화학식 5의 화합물에 대하여 2 내지 20몰 당량이다. 반응은 용매 중에서 0℃ 내지 용매의 환류온도, 바람직하게는 10℃ 내지 50℃에서 교반하여 수행하고, 이때 사용되는 용매로는 디클로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름, 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드 등을 들 수 있다.

본 발명에 의한 실릴화 반응에서 사용되는 실릴화제 또는 사용되는 실릴화제의 양에 따라서 에리스로마이신 A의 2' 위치에 해당되는 화학식 5의 2개의 히드록시기만을 실릴화 할 수도 있고, 에리스로마이신 A의 2' 위치에 해당되는 화학식 5의 2개의 히드록시기와 4" 위치에 해당되는 화학식 5의 2개의 히드록시기 중 1개만을 실릴화할 수도 있다.

본 발명에 의하여 화학식 6의 화합물을 제조함에 있어서 화학식 5의 화합물을 단리하지 않고 화학식 3의 화합물로부터 단계 1 및 단계 2의 반응을 같은 용기 안에서 연속적으로 수행하여도 무방하다.

단계 3)

상기 화학식 6로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체는 여러 가지의 알킬화제와 반응시켜 에리스로마이신 A의 6 위치에 해당되는 상기 화학식 6의 2개의히드록시기가 알킬화된 상기 화학식 1 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.) 로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조할 수 있다. 화학식 6의 화합물과 알킬화제의 반응은 용매 중에서 염기 존재하에 -15℃ 내지 40℃, 바람직하게는 0℃ 내지 실온에서 교반시키면서 수행 할 수 있다. 알킬화제로는 메틸브로마이드, 메틸 요오다이드, 에틸 브로마이드, 에틸 브로마이드, 프로필 브로마이드, 알릴 브로마이드, 디메틸 술페이트, p-톨루엔술포닐메탄, 메탄술포닐메탄 등이 사용되고, 그 사용량은 화학식 6의 화합물에 대하여 2 내지 4몰 당량으로 충분하다. 이때 사용할 수 있는 용매의 예로는 N,N-디메틸포름아미드, N,N-

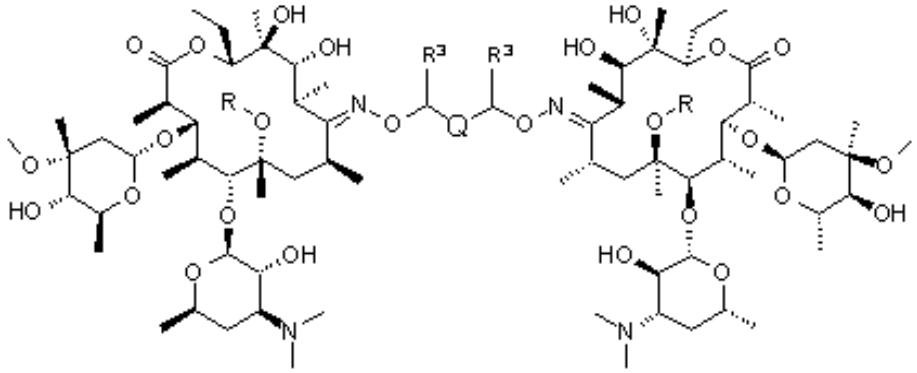
디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈,디메틸 술폭시드, N,N,N',N',N",N"-헥사메틸포스포라미드 등과 같은 비양자성 극성용매, 또는 이들의 혼합용매, 또는 이들 용매 중 어느 하나와 테트라히드로퓨란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 아세토니트릴 등과 같은 용매와의 혼합용매를 들 수 있다. 염기로는 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, t-부톡시칼륨 등을 사용할 수 있다. 염기의 사용량은 화학식 6의 화합물에 대하여 2 내지 4몰 당량이다.

본 발명에서 에리스로마이신 A의 6 위치에 해당되는 화학식 6의 2개의 히드록시기를 알킬화할 때 3'-디메틸아미노기의 사급염화를 방지하기 위하여 필요한 조건은 통상 2'-히드록시기를 실릴기로 보호하는 것이고, 4"-히드록시기를 실릴기로 보호하는 것이 반드시 필요한 조건이 아님은 이 분야의 숙련가들에게는 널리 인지된 사실이다. 본 발명에 의한 화학식 6의 2개의 6 위치 히드록시기의 알킬화 반응시 화학식 6의 2개의 3'-디메틸아미노기에서의 N-메틸화 반응은 거의 발생하지 않으므로 2개의 3'-디메틸아미노기의 보호는 불필요하게 된다.

단계 4)

화학식 1 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.) 로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체는 탈실릴화 반응에 의하여 에리스로마이신 A의 2' 위치 및 4" 위치에 해당되는 최대 4개의 히드록시기 보호기인 실릴기를 제거하여 하기 화학식 7로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체로 전환시킬 수 있다.

[화학식 7]



상기식에서 R은 탄소수 1 내지 3개의 알킬기이고; Q 및 R^3는 상기 정의한 바와 같다.

통상적으로 히드록시기의 보호기로서의 실릴기에 대한 제거 방법은 널리 알려져 있다. 예를 들면 알코올 등의 유기용매 중에서 또는 물과의 유기용매와의 혼합용매 중에서 포름산과 같은 유기산 또는 염산과 같은 무기산으로 처리하거나, 또는 테트라히드로퓨란과 같은 유기용매 중에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 등으로 처리하여 쉽게 제거할 수 있다.

단계 5)

본 발명에 의하여 제조된 화학식 7의 화합물로부터 2분자의 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심의 옥심기를 보호하고 있는 관능기를 제거하여 상기 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심 (X는 N-OH)을 제조할 수 있다. 화학식 7의 화합물에서 2개의 옥심을 보호하고 있는 관능기의 제거는 균일계 또는 비균일계 수소화 환원반응에 의해 용이하게 행할 수 있다. 예를 들어 이 반응은 메탄올, 에탄올 등의 알코올 중에서 또는 알코올의 수용액 중에서, 팔라듐 또는 팔라듐-탄소 촉매 존재하에 수소 분위기 중에서 교반시키면서 행할 수 있다. 이때 3'-디메틸아미노기의 질소원자에 의한 촉매독 현상을 방지하고 반응을 더 수월하게 진행하기 위하여 포름산, 아세트산 등을 첨가할 수도 있다.

또한 이 반응은 수소원으로 작용하는 포름산 암모늄, 포름산 나트륨 또는 이들 포름산 염과 포름산의 혼합물을 사용하여 팔라듐 또는 팔라듐-탄소 등의 촉매 존재하에 메탄올, 에탄올 및 N,N-디메틸포름아미드 중에서 실온 내지 100 ℃에서 교반하여 수행할 수도 있다.

또한 이 반응은 8족, 9족 및 10족의 적당한 전이원소과 그 원소에 적당한 리간드로 구성되는 촉매를 사용하여 수행할 수 있다. 전이원소의 예로는 루테늄, 로듐, 팔라듐 및 백금 등을 들 수 있으며, 이들은 염 또는 착물로 사용할 수 있고, 리간드로서는 트리페닐포스핀, 트리-n-부틸포스핀, 트리에틸포스파이트, 1,2-에틸렌(디페닐)포스핀 등이 사용될 수 있다. 통상적으로는 아세트산 팔라듐과 트리페닐포스핀을 조합한 촉매를 사용한다. 이 반응은 포름산 또는 그 염류의 존재하에 실시될 수 있으며, 이때 포름산의 염류의 예로는 포름산 암모늄, 포름산 트리메틸암모늄 등과 같은 암모늄 염 또는 포름산 나트륨, 포름산 칼륨과 같은 알칼리 금속염을 들 수 있다.

상기에서처럼 화학식 7의 화합물로부터 옥심기를 보호하고 있는 관능기를 제거하여 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심 (X는 N-OH)을 제조하는 과정 이외에도, 화학식 2의 화합물 (X는 N-OH)은 화학식 1의 화합물 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3 는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.)로부터 단계 4 및 단계 5의 과정을 동시에 수행하여 제조할 수도 있다. 이 반응에 사용할 수 있는 용매로는 단계 4 및 단계 5의 반응에서 사용한 것들과 동일한 친수성 용매를 들 수 있다. 이때 R^1 및 R^2의 제거조작과 옥심을 보호하는 관능기의 제거조작은 순서가 역으로 되어도 무방하다.

이와 같이 하여 얻은 화학식 2의 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심 (X는 N-OH)은 공지의 방법 (유럽특허

0,158,467, 0,195,960) 등과 같이 아황산수소나트륨, 피로티오황산나트륨, 티오황산나트륨, 히드로아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 디티온산나트륨, 아황산수소칼륨, 티오황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 삼염화티탄-아세트산암모늄, 아질산나트륨-염산 등과 같은 무기 황산화물을 사용하여 탈옥심화 함으로써 화학식 2의 6-O-알킬에리스로마이신 A (X는 O)을 제조할 수 있다.

그러나 본 발명에서는 제조공정을 단축하고 더 효율적으로 화학식 2의 6-O-알킬에리스로마이신 A (X는 O)를 제조하기 위하여 화학식 1의 화합물 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.)로부터 단계 4 (탈실릴화), 단계 5 (옥심의 보호관능기 제거반응) 및 탈옥심화 반응을 동시에 또는 연속적으로 수행하거나, 화학식 7의 화합물로부터 단계 5 (옥심의 보호관능기 제거반응) 및 탈옥심화 반응을 동시에 또는 연속적으로 수행하는 방법을 제공한다. 이 반응에 사용할 수 있는 용매로는 단계 4 및 단계 5의 반응에서 사용한 것들과 동일한 친수성 용매를 들 수 있다. 예를 들어 화학식 1의 화합물 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.)을 메탄올, 에탄올 또는 이들의 수용액 중에서 포름산, 포름산 암모늄, 팔라듐-탄소 및 아황산수소나트륨 등과 함께 50℃ 내지 용매의 환류 온도에서 반응시킴으로써, 시판 중인 항생제인 6-O-메틸에리스로마이신 A를 포함한 화학식 1의 6-O-알킬에리스로마이신 A (X는 O)을 얻을 수 있다.

사용하는 포름산의 양은 화학식 1의 화합물 (여기서 Q, R , R^1, R^2 및 R^3는 상기 정의한 바와 같고, 다만 R 및 R^1은 수소가 아니다.)에 대해서 10 내지 100몰 당량, 바람직하게는 20 내지 50몰 당량이고, 포름산 암모늄의 양은 2 내지 20몰 당량, 바람직하게는 4 내지 10몰 당량이고, 팔라듐-탄소의 양은 수분 포함여부에 무관하게 1% 내지 20% 규격으로 0.01 내지 0.5몰 당량의 팔라듐을 사용하는 것이 좋고, 아황산수소나트륨의 양은 2 내지 30몰 당량, 적합하기로는 8 내지 20몰 당량이다.

본 명세서에서 각각의 반응단계를 설명하기 위하여 편의상 기재된 화학식 5, 6 및 7로 표시되는 화합물들은 그 범위가 본 발명에 의한 화학식 1로 표시되는 화합물의 범위 안에 한정되는 화합물들이다. 따라서 화학식 5, 6 및 7의 화합물들 또한 본 발명에 포함된다는 것은 본 명세서를 통해 명확하다.

이하 본 발명을 하기 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 본 발명의 범위가 실시예에 의하여 국한되는 것은 아니다.

실시예 1

에리스로마이신 A 9-옥심 21.3g을 N,N-디메틸포름아미드 70ml에 용해시켜 0 내지 5℃로 냉각하고, α,α'-디클로로-p-크실렌 2.50g과 분말형의 수산화칼륨 1.94g을 첨가하였다. 이 혼합물을 0 내지 5℃에서 3시간 교반하고 실온에서 15시간 교반한 다음 반응물을 과량의 물에 붓고, 생성된 고체를 여과한 후 물로 세척하고 건조하여 22.8g (수율 100%)의 α,α'-비스(에리스로마이신 A 9-옥심)-9-O-p-크실렌을 백색분말로 얻었다. 에탄올 중에서 재결정시킨 후 원심분리하여 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ7.33(s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.07(s, 4H, 2개의 벤질 $-CH_2-$), 3.32(s, 6H, 2개의 클라디노스 $-OCH_3$), 2.29(s, 12H, 2개의 데소사민 $-N(CH_3)_2$)

실시예 2

실시예 1에서 제조한 α,α'-비스(에리스로마이신 A 9-옥심)-9-O-p-크실렌 22.4g을 N,N-디메틸포름아미드 140ml에 녹인 후 염화암모늄 2.24g과 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 25ml를 가하고 35 내지 40℃에서 2시간 반 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 n-헥산 300ml를 가한 다음 물과 소금물로 차례로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 용매를 감압하 농축하여 거품상의 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 26.4g (수율 100%)을 얻었다. 분석용 시료는 실리카 겔 관 크로마토그래피 (용리액, 헥산/아세톤 = 4/1)로 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ7.32(s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.07(s, 4H, 2개의 벤질 $-CH_2-$), 3.31(s, 6H, 2개의 클라디노스 $-OCH_3$), 2.23(s, 12H, 2개의 데소사민 $-N(CH_3)_2$, 0.16(s, 18H, 2개의 $-Si(CH_3)_3$, 0.10(s, 18H, 2개의 $-Si(CH_3)_3$)

실시예 3

에리스로마이신 A 9-옥심 7.49g을 N,N-디메틸포름아미드 25ml에 용해시켜 0 내지 5℃로 냉각하고, α,α'-디클로로-p-크실렌 0.88g과 분말형의 수산화칼륨 0.68g을 첨가하였다. 이 혼합물을 0 내지 5℃에서 3시간 교반하고 실온에서 13시간 교반한 다음, N,N-디메틸포름아미드 25ml를 추가하고 염화암모늄 0.80g과 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔 11ml를 첨가하였다. 35 내지 40℃에서 2시간 반 동안 교반한 다음 반응물을 실온으로 냉각하고 n-헥산 100ml를 가하고 물과 소금물로 차례로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 용매를 감압하 농축하여 거품상의 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)에리스로마이신 A 9-옥심]-9- O-p-크실렌 9.4g (수율 100%)을 얻었다.

이 화합물에 대한 ^1H-NMR은 상기 실시예 2에서 얻은 화합물의 결과와 동일하였다.

실시예 4

실시예 2에서 제조한 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 25.5g을 디메틸술폭시드 150ml와 테트라히드로퓨란 150ml의 혼합용매에 용해시키고 0 내지 5℃로 냉각하였다. 여기에 요오드메탄 1.95ml 및 분말형의 수산화칼륨 1.62g을 가한 후 같은 온도에서 7시간 교반하고, 반응물에 n-헥산 300ml를 가하였다. 물과 소금물로 차례로 세척한 다음 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고 용매를 감압하 농축하여 거품상의 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)-6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 23.3g (수율 90%)을 얻었다. 분석용 시료는 실리카 겔 관 크로마토그래피 (용리액, 헥산/아세톤 = 4/1)로 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ7.32(s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.07(dd, 4H, 2개의 벤질 $-CH_2-$), 3.30(s, 6H, 2개의 클라디노스 $-OCH_3$), 3.07(s, 6H, 2개의 6-OCH_3), 2.34(s, 12H, 2개의 데소사민 $-N(CH_3)_2$), 0.15(s, 18H, 2개의 $-Si(CH_3)_3$), 0.08(s, 18H, 2개의 $-Si(CH_3)_3$)

실시예 5

메탄올 100ml에 실시예 4에서 제조한 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)-6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 14.0g과 99%의 포름산 2.5ml을 녹인 후 30℃ 내지 40℃에서 4시간 교반하고 반응물에 물 100ml를 가하였다. 농축 암모니아수를 가하여 pH를 9로 조정하고 초산 에틸 150ml로 2회 추출한 다음, 유기층을 합하여 소금물로 씻고 황산 마그네슘으로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시켜서 거품상의 α,α'-비스(6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심)-9-O-p-크실렌 11.4g (수율 96%)을 얻었다. 에탄올에서 결정화한 다음 원심분리하여 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ7.33(s, 4H, $-C_6H_4-$), 5.04(dd, 4H, 2개의 벤질 $-CH_2-$), 3.34(s, 6H, 2개의 클라디노스 $-OCH_3$), 3.09(s, 6H, 2개의 6-OCH_3), 2.30(s, 12H, 2개의 데소사민 $-N(CH_3)_2$)

실시예 6

실시예 5에서 제조한 α,α'-비스(6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심)-9-O-p-크실렌 9.7g을 메탄올 120ml에 용해시킨 후 포름산 암모늄 1.51g, 포름산 4.53ml 및 10%의 팔라듐-탄소 1.28g을 차례로 가하고 5시간 동안 50 내지 55℃에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 물 150ml를 가한 다음 농축 암모니아수로 용액의 pH를 9로 조정하였다. 고체가 생성되면 물을 더 가하고 고체를 여과하였다. 물로 세척하고 건조하여 분말상의 6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심 7.0g (수율 76%)을 얻었다. 에탄올-이소프로필에테르의 혼합용매 중에서 재결정시켜 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ5.11(dd, 1H, 13-H), 4.95(d, 1H, 1"-H), 3.34(s, 3H, 클라디노스-OCH_3), 3.11(s, 3H, 6-OCH_3), 2.30(s, 6H, 데소사민 $-N(CH_3)_2$)

실시예 7

실시예 4에서 제조한 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)-6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 2.88g을 에탄올 30ml에 용해시킨 후 포름산 암모늄 378mg, 85%포름산 1.33ml 및 10%의 팔라듐-탄소 320mg을 차례로 가하고 5시간 동안 50 내지 55℃에서 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고 물과 에틸 아세테이트를 가한 다음, 탄산나트륨으로 용액의 pH를 9로 조정하였다. 유기층을 분리하고 물층을 에틸 아세테이트로 한번 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 소금물로 차례로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하고 농축하여 6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심을 거품상의 조생성물 1.95g (수율 85%)로 얻었다. 분석용 시료는 에탄올-이소프로필에테르의 혼합용매 중에서 재결정시켜 정제하였다.

이 화합물에 대한 ^{1}H-NMR은 상기 실시예 6에서 얻은 화합물의 결과와 동일하였다.

실시예 8

실시예 5에서 제조한 α,α'-비스(6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심)-9-O-p-크실렌 5.3g을 에탄올 60ml에 용해시킨 후 포름산 암모늄 1.23g, 85%포름산 4.3ml 및 10%의 팔라듐-탄소 694mg을 차례로 가하고 5시간 동안 50 내지 55℃에서 교반하였다. 반응물에 물 60ml와 아황산수소나트륨 5.44g을 첨가하고 7시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각하고 셀라이트를 통해 여과한 후, 물 120ml를 가한 다음 탄산나트륨으로 용액의 pH를 9로 조정하였다. 고체가 생성되면 물을 더 가하고 고체를 여과하였다. 물과 헥산으로 차례로 세척하고 건조한 다음 에탄올 중에서 재결정시켜 분말상의 6-O-메틸에리스로마이신 A 3.17g (수율 65%)을 얻었다. 에탄올 중에서 재결정시켜 정제하였다.

PMR ($CDCl_3$, ppm) δ5.06(dd, 1H, 13-H), 4.92(d, 1H, 1"-H), 4.44(d, 1H, 1'-H), 3.33(s, 3H, 클라디노스 $-OCH_3$), 3.03(s, 3H, 6-OCH_3), 2.28(s, 6H, 데소사민 $-N(CH_3)_2$), 1.41(s, 3H, 18-H), 0.85(t, 3H, 15-H)

실시예 9

실시예 4에서 제조한 α,α'-비스[2',4"-O-비스(트리메틸실릴)-6-O-메틸에리스로마이신 A 9-옥심]-9-O-p-크실렌 1.92g을 에탄올 20ml에 용해시킨 후 포름산 암모늄 378mg, 85%포름산 1.33ml 및 10%의 팔라듐-탄소 213mg을 차례로 가하고 5시간 동안 50 내지 55℃에서 교반하였다. 반응물에 물 20ml와 아황산수소나트륨 1.67g을 첨가하고 7시간 동안 환류시켰다. 반응물을 냉각하고 셀라이트를 통해 여과한 후, 물과 에틸 아세테이트를 가하고 탄산나트륨으로 용액의 pH를 9로 조정하였다. 유기층을 분리하고 물층을 에틸 아세테이트로 한번 추출하였다. 유기층을 합하여 물과 소금물로 차례로 세척한 다음 황산 마그네슘으로 건조하고 농축한 후 얻어진 백색 거품상의 조생성물을 에탄올 중에서 결정화하여 6-O-메틸에리스로마이신 A 0.9g (수율 60%)을 백색고체로 얻었다.

이 화합물에 대한 ^{1}H-NMR은 상기 실시예 8에서 얻은 화합물의 결과와 동일하였다.

발명의 효과

본 발명은 매우 저렴하면서도 2개의 위치에서 옥심과 반응할 수 있는 보호기를 이용하여 2분자의 에리스로마이신 9-옥심의 -OH기를 1분자의 보호기로 동시에 보호하여 대칭구조의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 합성한 후, 에리스로마이신 A의 2' 위치 및 4" 위치에 해당하는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체의 4개의 히드록시기를 실릴 보호기로 보호하고, 6 위치의 히드록시기에 선택적으로 알킬화를 수행한 다음, 보호기를 제거하고 탈옥심화하여 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 및 그 옥심을 효과적으로 제조할 수 있는 방법과 이와 관련된 중간체을 제공하는 것이다. 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는

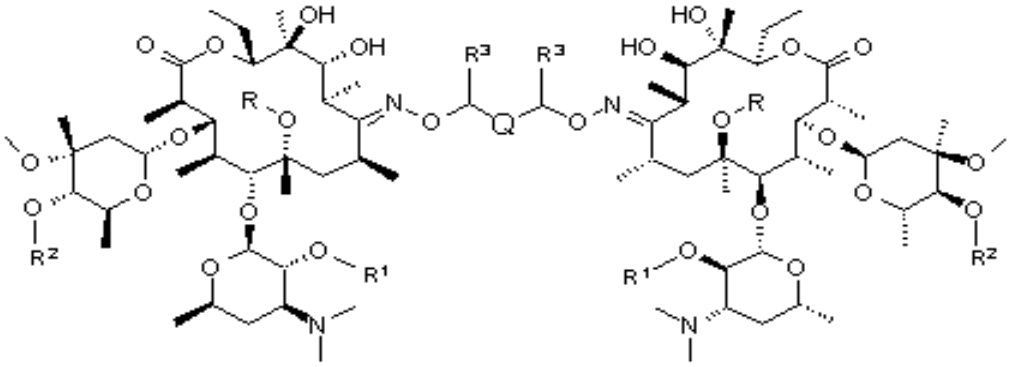
에리스로마이신 A 9-옥심 유도체와 화학식 2로 표시되는 6-O-메틸에리스로마이신 A 및 그의 9-옥심을 제조하는 방법에 있어서 여러 단계의 반응을 단계별로 수행하거나, 단계별로 제조되는 목적물을 단리하지 않고 2개 이상의 필요한 단계를 연속적으로 또는 동시에 수행하는 방법을 제공한다. 따라서 본 발명으로 옥심의 보호기에 대한 비용을 절감하여 저렴하면서도 높은 수율로 간편하게 임상에서 각종 감염증 치료에 효과적인 화학식 2로 표시되는 6-O-메틸에리스로마이신 A를 제조할 수 있게 되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체:

[화학식 1]



상기 식에서,

Q는 $-(CH=CH)_m-$으로 표시되는 시스(cis-) 또는 트랜스(trans-) 알켄닐렌기, $-[CH=CH-(CH_2)_m-CH=CH]-$으로 표시되는 α,ω-디에닐렌기, 오르토(ortho-), 메타(meta-) 또는 파라(para-)로 구성된 페닐, 나프탈렌닐, 안트라세닐 또는 피리딘닐기의 아릴렌기이고, R^3가 1-알켄닐기 또는 아릴기일 때 $-(CH_2)_n-$으로 표시되는 알킬렌기이며, 상기 알킬렌기, 알켄닐렌기, 디에닐렌기 또는 아릴렌기에는 1개이상의 수소 대신에 적당한 알킬 치환체가 도입된 상태를 포함하고;

R는 수소 또는 1 내지 3의 탄소수를 갖는 알킬기이고;

R^1 또는 R^2는 서로 동일하거나 다른 것으로서 수소 또는 $-SiR^4R^5R^6$로 표시되는 실릴기이며,

R^3는 수소, 1-알켄닐, 또는 아릴기이며;

R^4, R^5, 및 R^6은 서로 동일하거나 상이한 것으로서, 탄소원자수 1 내지 6의 알킬기, 페닐기가 치환된 탄소원자수 1 내지 3개의 알킬기, 페닐기, 탄소원자수 5 내지 7의 시클로알킬기, 탄소원자수 2 내지 5의 알켄닐기이며;

m은 1 내지 3의 정수이며,

n은 0 내지 10의 정수이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, Q는 파라(para-)로 구성된 페닐기이고; R는 수소 또는 메틸기이고; R^1 과 R^2가 서로 동일하면서 수소 또는 트리메틸실릴기이고; R^3가 수소인 유도체.

청구항 3

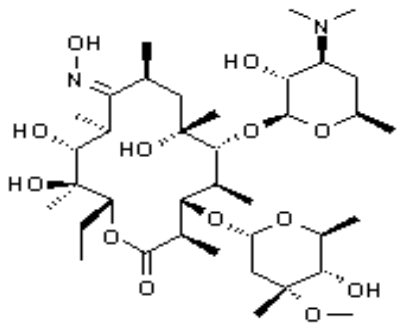
다음 화학식 3의 에리스로마이신 A 9-옥심과 다음 화학식 4로 표시되는 이합 고리체를 반응시켜 다음 화학식 5로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서, R, R^1, 및 R^2가 각각 수소인 화합물)를 얻거나;

상기 화학식 5의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 실릴화 반응시켜 다음 화학식 6으로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서, R가 수소이고, R^1이 $-SiR^4R^5R^6$이고, R^2가 수소 또는 $-SiR^4R^5R^6$인 화합물)를 얻거나;

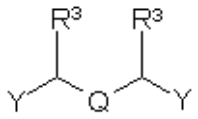
상기 화학식 6의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 알킬화 반응시켜 제 1 항의 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(R과 R^1이 수소가 아닌 화합물)를 얻거나:

상기 화학식 1의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 탈실릴화 반응시켜 화학식 7로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체(화학식 1에서 R이 수소가 아니고, R^1과 R^2가 각각 수소인 화합물)를 얻는 단계를 포함하는 제 1 항의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조하는 방법:

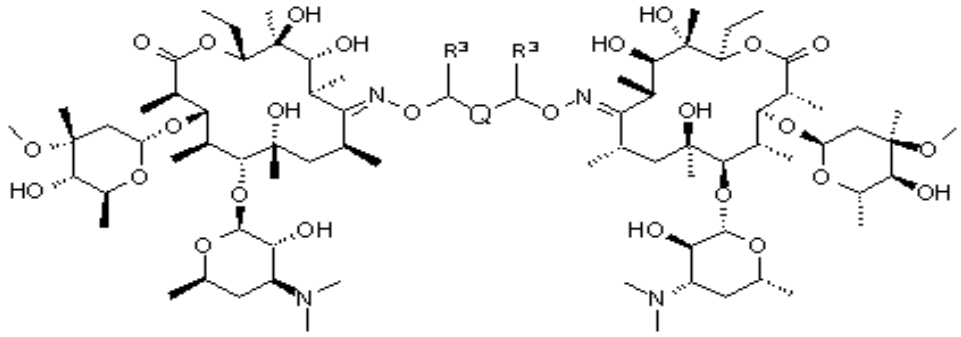
[화학식 3]



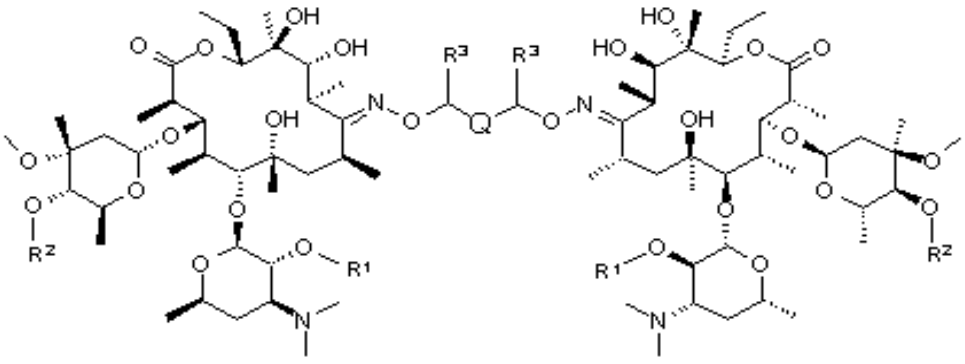
[화학식 4]



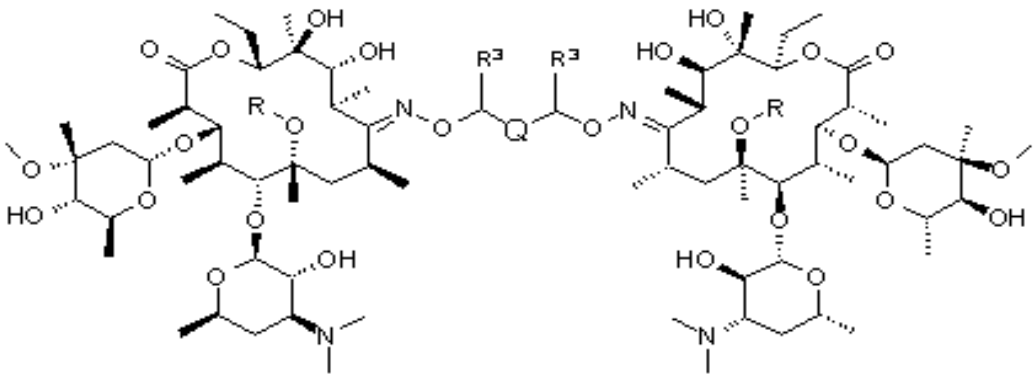
[화학식 5]



[화학식 6]



[화학식 7]



상기 식에서, Q, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, Y는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 화학식 1에서 Q는 파라(para-)로 구성된 페닐기이고; R는 수소 또는 메틸기이고; R^1 과 R^2가 서로 동일하면서 수소 또는 트리메틸실릴기이고; R^3가 수소인 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체를 제조하는 방법.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 알킬화제가 메틸 브로마이드, 메틸 요오다이드, 에틸 브로마이드, 에틸 브로마이드, 프로필 브로마이드, 알릴 브로마이드, 디메틸 술페이트, p-툴루엔술포닐메탄, 및 메탄술포닐메탄 중에서 선택되는 제조방법.

청구항 6

제 3 항에 있어서, 알킬화제를 화학식 6의 화합물에 대해 2 내지 4몰당량 사용하는 제조방법.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 알킬화제와 화학식 6의 화합물을 용매 중에서 염기 존재하에 -15 ℃ 내지 40 ℃의 온도에서 반응시키는 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 용매가 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸술폭시드, 및 N,N,N',N',N",N"-헥사메틸포스포라미드 중에서 선택된 단독 또는 혼합용매, 또는 이들 중에서 선택된 한가지 용매와 테트라히드로퓨란, 1,2-디메톡시에탄, 디옥산, 또는 아세토니트릴의 혼합용매인 제조방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 염기가 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 및 t-부톡시칼륨 중에서 선택되는 제조방법.

청구항 10

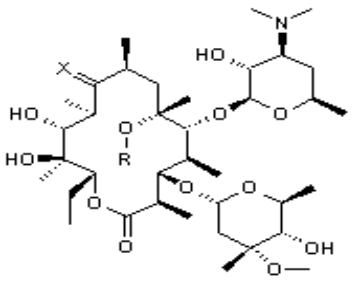
제 7 항에 있어서, 염기를 화학식 6의 화합물에 대해 2 내지 4 몰당량 사용하는 제조방법.

청구항 11

제 1 항의 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체로부터 옥심기를 보호하고 있는 관능기를 제거하여 X가 N-OH인 다음 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A 9-옥심을 제조하거나;

제 1 항의 화학식 1로 표시되는 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체로부터 옥심기를 보호하고 있는 관능기의 제거 및 탈옥심화 반응을 연속적으로 수행하여 X가 O인 다음 화학식 2로 표시되는 6-O-알킬에리스로마이신 A를 제조하는 단계를 포함하는 화학식 1의 유도체로부터 화학식 2의 6-O-알킬에리스로마이신 A를 제조하는 방법:

[화학식 2]



상기식에서, X는 O 또는 N-OH이다.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 화학식 1의 에리스로마이신 A 9-옥심 유도체에서 Q가 파라(para-)로 구성된 페닐기이고; R가 수소 또는 메틸기이고; R^1 과 R^2가 서로 동일하면서 수소 또는 트리메틸실릴기이고; R^3가 수소인 제조방법.