(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[7]
C07H 17/08

(45) 공고일자 2005년07월25일
(11) 등록번호 10-0502031
(24) 등록일자 2005년07월08일

(21) 출원번호	10-2003-7002616	(65) 공개번호	10-2003-0029839
(22) 출원일자	2003년02월22일	(43) 공개일자	2003년04월16일
번역문 제출일자	2003년02월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/009560	(87) 국제공개번호	WO 2002/16380
국제출원일자	2001년08월20일	국제공개일자	2002년02월28일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 필리핀, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니,

(30) 우선권주장 00117971.2 2000년08월22일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자
바실리어 파마슈티카 아게
스위스 체하-4005 바젤 그렌쯔아허슈트라쎄 487

(72) 발명자
안게른피터
스위스체하-4461보엑텐부엔트텐베크27

훈지케르다니엘
스위스체하-4313모엘린코른펠트스트라쎄16

비스삐에르-찰스
스위스체하-4132무텐츠운터바르트베크27

(74) 대리인
김창세
장성구

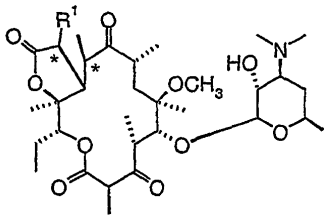
심사관 : 조경주

(54) 항균 활성을 갖는 신규한 매크롤라이드

요약

본 발명은 개선된 생물학적 특성 및 개선된 안정성을 갖는 하기 화학식 I의 신규한 매크롤라이드 항생물질 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르를 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1은 수소, 시아노, $-S(L)_mR^2$, $-S(O)(L)_mR^2$ 또는 $-S(O)_2(L)_mR^2$이고;

L은 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_{n'}-$이고;

m은 0 또는 1이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

n'는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Z는 O, S 또는 NH이고;

R^2는 수소, 알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴이고, 여기서 헤테로사이클릴 및 아릴 기는 추가로 치환될 수 있고;

*는 (R) 또는 (S) 형태의 키랄 중심을 표시한다.

명세서

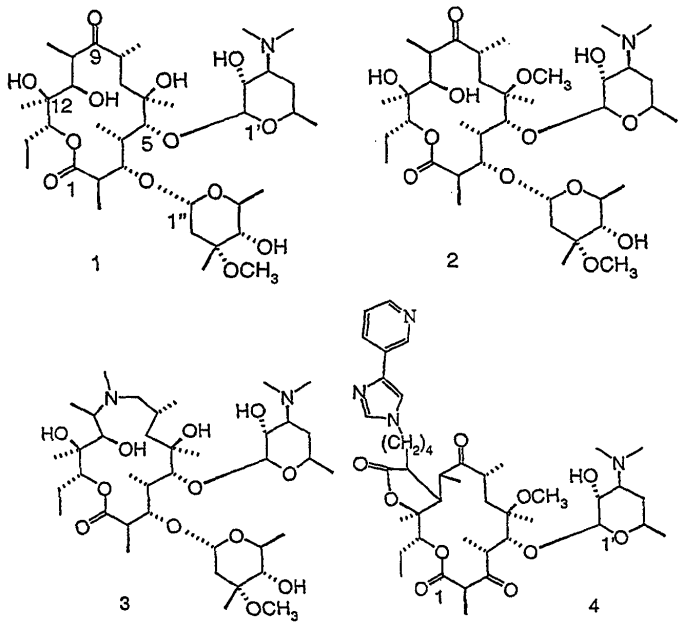
기술분야

본 발명은 개선된 활성 및 안정성을 갖는 신규한 매크롤라이드 항생물질, 감염성 질환의 치료를 위한 상기 항생물질의 용도 및 상기 매크롤라이드를 함유한 조성물에 관한 것이다.

배경기술

매크롤라이드 항생물질에 대한 관심이 증가하고 있는데, 상기 화합물이 그램 양성 병원체에 대해 매우 효과적이고 안정한 부류의 약물이기 때문이다. 에리트로마이신 A 내성의 그램 양성 균 분리주로의 광범위한 전파는 개선된 활성, 안정성 및 항균역을 갖는 신규한 유도체에 대한 긴급한 필요성을 야기하였다. 반합성을 통해 에리트로마이신 A(1)으로부터 유도된 2가지의 가장 성공적인 차세대 약물은 베크만(Beckman) 자리옮김 반응에 의해 생성된 6-O-메틸 유도체 클라리트로마이신(2) 및 15원 아잘라이드 아지트로마이신(3)이다(그림 1). 그러나, 이들 약물은 개선된 약물동태학적 특성은 있지만 이들 중 어느 것도 세균성 분리주에 대해 상당한 활성을 가져 내성에 대한 매크롤라이드-린코사미드-스트렙토그라민 B(MLS B)를 나타내지 못했다:

그림 1

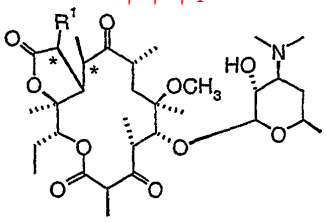


케톨라이드 부류의 매크롤라이드 항생물질의 수많은 상이한 반합성 제 3 세대 유도체 중 가장 강력한 것은 HMR 3647 또는 텔리트로마이신(4)(EP 680967 A1 (1995); FR 2732684 A1 (1996); Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(21), 3075-3080) 및 ABT 773(WO 9809978 (1998); J. Med. Chem. 2000, 43, 1045)이다. 그러나, 기재된 이들 약물 중 어느 것도 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)에서 구성적 MLS B 내성을 이겨낼 수 없었다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 개선된 생물학적 특성 및 개선된 안정성을 갖는 하기 화학식 I의 신규한 매크롤라이드 항생물질 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R^1은 수소, 시아노, $-S(L)_mR^2$, $-S(O)(L)_mR^2$ 또는 $-S(O)_2(L)_mR^2$이고;

L은 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_{n'}-$이고;

m은 0 또는 1이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

n'는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Z는 O, S 또는 NH이고;

R^2는 수소, 알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴이고, 여기서 헤테로사이클릴 및 아릴 기는 추가로 치환될 수 있고;

*는 (R) 또는 (S) 형태의 키랄 중심을 표시한다.

상기 화합물은 신규하고, 그램 양성 및 선택된 그램 음성 균에 대한 강력한 항균성을 갖는다. 따라서, 이들 화합물은 스타필로코쿠스, 스트렙토코쿠스(*streptococcus*) 및 뉴모코쿠스(*pneumococcus*) 등의 그램 양성 병원체 뿐만 아니라 헤모필루스 인플루엔자 등의 몇몇 그램 음성 균주에 대한 약물로서 유용하고, 민감한 균에 의해 발생하는 감염의 치료 또는 예방을 위한 인간 또는 수의 약제에 사용될 수도 있다.

3 위치에서의 키랄 중심은 바람직하게는 (S) 배열이지만 4 위치에서의 키랄 중심은 바람직하게는 (R) 배열이다.

본원에 사용된 "알킬"이란 용어는 탄소수 1 내지 12, 바람직하게는 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 기를 의미한다. 이러한 기로는 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, t-부틸, 펜틸, 헥실 등이 있다.

"할로겐"이란 용어는 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

"아릴"이란 용어는 탄소수 6 내지 14의 1개 이상의 핵을 갖는 6원 방향족 기를 의미한다. 예로는 페닐, 나프틸, 안트릴 및 펜안트릴이 있다. 이 기는 예를 들어 페닐, 알킬, 저급 알콕시(예: 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 또는 n-부톡시), 할로겐, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 니트로로 추가로 치환될 수 있다.

본원에 사용된 "헤테로사이클릴"이란 용어는 산소, 질소 및/또는 황으로 이루어진 군중에서 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 함유하는 불포화 또는 포화, 비치환되거나 치환된 5원, 6원 또는 7원 (모노- 또는 비사이클릭) 헤테로사이클릭 고리계를 의미한다. 전형적인 헤테로사이클릭 치환기로는 예를 들어 피페리디닐, 모르폴리닐, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 1H-피라졸-1-일, 1H-[1,2,4]트리아졸-1-일, 1H-이미다졸-1-일, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐, 피라졸릴, 트리아지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴, 티에닐, 푸릴, 1H-아제피닐, 테트라하이드로티오페닐, 3H-1,2,3-옥사티아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디티올릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 4H-1,2,4-옥사디아지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 1,2,3,5-옥사티아디아지닐, 1,3,4-티아디아제피닐, 1,2,5,6-옥사트리아제피닐, 1,6,3,4-디옥사디티오파닐, 옥사졸리디닐, 테트라하이드로티에닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않고, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 1H-벤즈트리아졸릴, 1H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 5H-이미다조[4,5-c]피리디닐, 1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일, 3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐, 티에노[2,3-b]피리디닐, 벤조티아졸릴, 1H-벤조이미다졸릴, 1H-인돌릴, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 푸리닐(예: 9H-푸린-9-일, 6-아미노-9H-푸린-9-일) 등도 고려된다.

상기 아릴 또는 헤테로사이클릴 기는 1개 이상의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 이러한 치한기로는, 예를 들어 상기 정의한 바와 같은 알킬 기, 알콕시 기(예: 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 또는 부틸옥시), 할로겐(예: 불소, 염소, 브롬 또는 요오드), 할로겐 치환된 알킬 기(예: 트리플루오로메틸, 트리클로로에틸), 니트로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬티오, 머캅토, 하이드록시, 카바모일, 카복실 기, 옥소 기; 상기 정의한 바와 같은 비치환되거나 치환된 아릴; 또는 헤테로사이클릴을 포함한다.

헤테로사이클릭 기에 있어서 특히 바람직한 치환기는 알킬, 알콕시, 옥소, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노이다. 바람직한 치환된 헤테로사이클릭 고리의 예로는 1H-피리미딘-2,4-디온-1-일, 1H-피리미딘-2,4-디온-5-메틸-1-일, 1H-피리미딘-4-아미노-2-온-1-일, 6-아미노-9H-푸린-9-일, 6-디메틸아미노-9H-푸린-9-일, 3-(피리딘-3-일)-1H-피리졸-1-일, 3-(피리딘-4-일)-1H-피라졸-1-일, 3-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-1-일, 3-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-1-일, 3-(피리딘-3-일)-1H-[1,2,4]트리아졸-1-일 또는 3-(피리딘-4-일)-1H-[1,2,4]트리아졸-1-일이 있다.

화학식 I의 바람직한 화합물은 L이 $-(CH_2)_n-$이고 n이 0, 1, 2 또는 3인 화합물이다. 또한, R^2가 아릴 또는 헤테로사이클릴인 화학식 I의 화합물, 특히 R^2가 페닐, 디알콕시페닐, 6-아미노-9H-푸린-9-일 또는 피리디닐-1H-피라졸-1-일인 화학식 I의 화합물이 바람직하다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은 하기 표 1a 내지 1d에서 나타낸다:

표 1a.

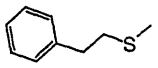
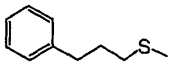
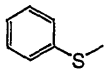
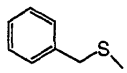
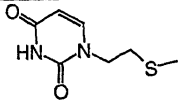
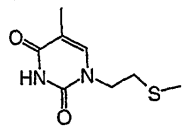
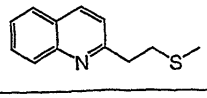
화합물 번호	R^1	실시예 번호
I-1		1
I-2		2
I-3		3
I-4		4
I-5	CH_3S-	5
I-6		6
I-7		7
I-8		8

표 1b.

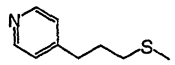
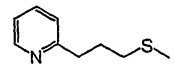
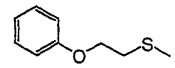
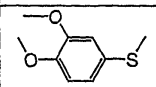
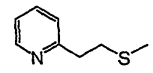
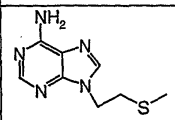
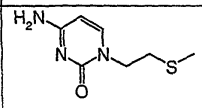
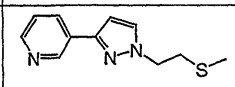
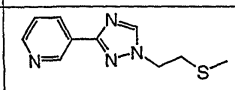
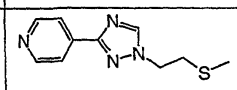
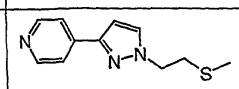
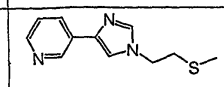
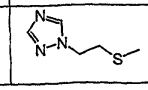
I-9		9
I-10		10
I-11		11
I-12		12
I-13		13
I-14		14
I-15		15
I-16		16
I-17		17
I-18		18
I-19		19
I-20		20
I-21		21

표 1c.

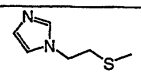
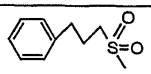
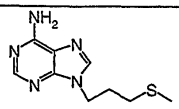
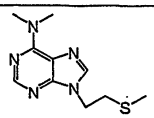
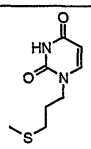
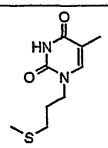
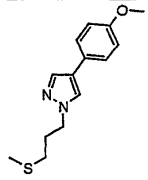
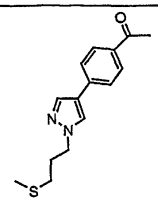
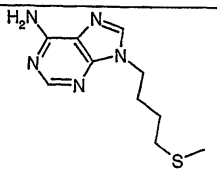
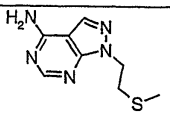
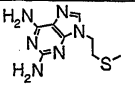
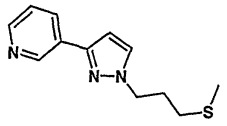
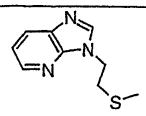
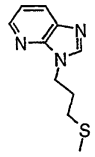
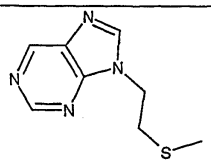
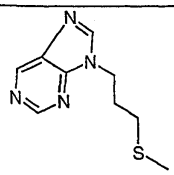
I-22		22
I-23	CN	23
I-24		24
I-25	H	25
I-26		26
I-27		27
I-28		28
I-29		29
I-30		30
I-31		31

표 1d.

I-32		32
I-33		33
I-34		34
I-35		35
I-36		36
I-37		37
I-38		38
I-39		39

필요한 경우, 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시킬 수 있다. 상기 염의 제조는 자체 공지되고 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 방법을 사용하여 실온에서 수행된다. 무기산을 사용한 염 뿐만 아니라 유기산을 사용한 염이 고려된다. 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 시트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 숙시네이트, 메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등이 이러한 염의 예이다.

또한, 화합물을 생체내 분해가능한 에스테르, 예를 들어 당 잔기의 2'-하이드록시 기를 사용하여 에스테르로 전환시킬 수 있는데, 이러한 에스테르로는 예를 들어 아세테이트, 피발로일 에스테르, 탈트레이트, 말레에이트, 숙시네이트 등이 있다. 상기 에스테르는 당해 기술분야에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 적합한 무수물과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르는 항균성 치료제로서 유용하다. 화학식 I의 화합물은 스타필로코쿠스 아우레우스 및 스트렙토코쿠스 뉴모니아 균주 등의 선택된 병원체 박테리아에 대한 우수한 항균 활성을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 감염성 질환, 특히 스타필로코쿠스에 의해 발생하는 감염성 질환(예: 패혈증, 피부 감염, 연조직 감염, 외상후의 심부 감염, 이물질의 수술 또는 부착, 폐렴, 관절염, 점액낭염 및 골수염), 스트렙토코쿠스에 의해 발생하는 감염(예: 패혈증, 피부 감염, 연조직 감염, 외상후의 심부 감염, 이물질의 수술 또는 부착, 인두염, 폐렴, 기관지폐렴, 기관지염, 부비동염 및 성홍열)의 치료를 위한 약제로서 사용될 수 있다.

또한, 화학식 I의 화합물은 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenza*), 모락셀라 카타르할리스(*Moraxella catarrhalis*), 리케트시아(*rickettsia*), 에를리키아(*ehrlichia*), 미코플라즈마 뉴모니아(*Mycoplasma pneumonia*), 네이세리아(*Neisseria*) 종, 클라미디아(*Chlamydia*) 종, 레지오넬라(*Legionella*) 종, 우레아플라즈마 우레알리티쿰(*Ureaplasma urealyticum*) 등의 병균 또는 미코박테리움(*Mycobacterium*) 종의 민감한 균주에 의해 발생하는 감염의 치료를 위한 약제로서 사용될 수 있다.

상기 화합물의 항균 활성은 표준 미세희석 기법에 의해 측정되었다(National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th edition. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa). 최소 억제 농도(MIC)(㎍/㎖)로서 표시되는 활성을 하기 표 2에서 나타낸다:

표 2.

균주 예	스타필로코쿠스 아우레우스 ATCC29213	스타필로코쿠스 아우레우스 1086	스타필로코쿠스 아우레우스 745	이. 콜라이 ATCC25922	슈도모나스 에에루기노사 ATCC27853 (+Ery 32㎍/ml)	스트렙토코쿠스 뉴모니아 1/1	스트렙토코쿠스 뉴모니아 1/4	스트렙토코쿠스 뉴모니아 SL199T	스트렙토코쿠스 뉴모니아 12288
I-3	0.5	0.5	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	2	16	16
I-4	1	1	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	8	16	16
I-5	0.5	0.5	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	32	16	> 32
I-2	1	1	16	> 16	> 16	< = 0.5	1	8	16
I-1	< = 0.25	< = 0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	1	4	32
I-23	< = 0.25	< = 0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	8	32	> 32
I-13	< = 0.25	< = 0.25	> 16	16	> 16	< = 0.5	1	2	8
I-11	< = 0.25	< = 0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	4	4	8
I-12	0.5	0.5	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	1	8	16
I-24	1	1	> 16	> 16	> 16	< = 0.5	1	16	16
I-25	0.5	0.5	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	16	> 16	> 16
I-14	< = 0.12	< = 0.12	> 16	8	> 16	< = 0.12	0.25	0.25	0.25
I-9	0.25	0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	0.25	0.5	2
I-15	4	4	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	0.25	2	> 16
I-22	0.25	0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	1	8	> 16
I-7	< =0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	1	8
I-6	< = 0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	1	4
I-21	0.25	0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	8	> 16
I-9	< =0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	2	8
I-10	< = 0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	2	8
I-20	0.25	0.25	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	2	2
I-18	0.25	< =0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	4	4	> 16
I-16	< = 0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	0.5	0.5
I-17	< = 0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	1	1
I-19	< = 0.12	< = 0.12	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	1	4
I-27	0.25	1	> 16	> 16	> 16	<=0.25	<=0.25	1	2
I-26	<=0.12	<=0.12	> 16	16	> 16	<=0.25	<=0.25	<=0.25	0.25
참조									
에리트로마이신 (1)	0.5	> 32	> 64	> 16	> 16	< = 0.12	32	> 32	> 32
클라리트로마이신 (2)	0.25	16	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	16	16	> 16
탤리트로마이신 (4)	< = 0.12	< = 0.12	> 64	16	> 16	< = 0.12	< = 0.12	< = 0.12	0.25
조사마이신	2	2	> 16	> 16	> 16	< = 0.12	< =4	> 16	> 16

헤모필루스 인플루엔자에 대한 본 발명의 화합물의 항균 활성은 HTM 배지를 사용한 표준 아가 희석법에 의해 측정되었다(National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1997. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 4th edition. Approved standard M7-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa). 선택된 참고용 화합물의 MIC와 함께 본 발명의 화합물의 MIC를 하기 표 3에서 나타낸다:

표 3.

균주	에리트로마이신 (1)	아지트로마이신 (3)	클라리트로마이신 (2)	텔리트로마이신 (4)	I-14	I-7	I-6
헤모필루스 인플루엔자 1	4	2	8	4	1	4	4
3201	4	2	16	4	4	4	4
3457	0.5	0.5	1	0.25	0.25	0.5	0.25
3640	2	1	4	2	2	2	2
12214	4	2	8	4	2	4	4
23145	4	2	8	4	4	4	4
23369	4	4	16	4	4	8	4
H20 HDL	2	1	4	2	1	2	1
H28 HEL	2	1	4	2	2	2	2
4139	1	0.5	4	2	2	2	2
H36 ODL	4	2	16	4	2	8	4
11	4	2	16	4	4	4	4
QK 12/87	2	0.5	2	1	0.5	2	1
2947	4	2	16	4	2	4	4
ATCC 9334	4	2	8	2	4	4	2
QK 50	4	2	8	2	2	4	2
B 1501	4	1	8	2	1	4	2
H13 LAH	4	2	8	2	2	4	2
ATCC 49247	4	2	8	4	1	4	2
Rd KW20	4	2	8	4	4	4	2
크리스티	4	2	8	4	2	4	2

본 발명에 따른 화합물을 약제로서 사용할 수 있다. 이는 우수한 경구 흡수성을 갖는다. 따라서, 본 발명의 또다른 실시태양은, 예를 들어 소화관내 (경구) 투여용 약학적 제제의 형태의, 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염 또는 생체내 분해가능한 에스테르를 포함하는 감염성 질환의 치료 및 예방을 위한 약제이다. 본 발명에 따른 생성물을 정제, 피복된 정제, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액 등의 형태로 경구 투여하거나, 좌약 등의 형태로 직장내로 투여하거나, 예를 들어 주사에 의해 비경구 투여하거나, 예를 들어 국소 투여에 의해 국부 투여할 수 있는데, 화합물을 경구 투여하는 것이 바람직하다.

상기 화합물을 함유한 약학 조성물은, 당해 기술분야의 숙련자에게 친숙한 종래의 방법을 사용하여, 예를 들어 성분들을 적합한 비독성 비활성 치료상 합당한 고체 또는 액체 담체 물질, 및 필요한 경우 통상의 약학적 애쥬번트(adjuvant)와 함께 투여 형태로 혼합함으로써 제조될 수 있다.

화합물은 궁극적으로 적합한 경구, 비경구 또는 국소 투여 형태의 조성물내에 포함되는 것으로 여겨진다. 본 발명의 조성물은 약학적 제제의 제조에 통상적으로 사용되는 임의의 다양한 애쥬번트를 선택적 성분으로서 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 조성물을 목적하는 경구 투여 형태로 제형화하는데 있어서, 선택적 성분으로서 충진제(예: 공침된 알루미늄 하이드록사이드-칼슘 카보네이트, 디칼슘 포스페이트 또는 락토즈); 붕괴제(예: 옥수수 전분); 및 윤활제(예: 활석, 칼슘 스테아레이트) 등을 사용할 수 있다. 그러나, 본원에 지칭된 선택적 성분은 단지 예로서 주어지며 본 발명은 그의 용도로 제한되지 않음을 충분히 알고 있어야 한다. 당해 기술분야에 널리 공지된 다른 애쥬번트는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있다.

무기 담체 물질 뿐만 아니라 유기 담체 물질이 담체 물질로서 적합하다. 따라서, 정제, 피복된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐에 있어서, 예를 들어 락토즈, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 활석, 스테아르산, 또는 이들의 염을 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 있어서 적합한 담체로는, 예를 들어 식물성 기름, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올이 있다(활성 성분의 특성에 좌우되지만, 연질 젤라틴 캡슐의 경우 담체가 전혀 필요하지 않은 경우도 있을 수 있음). 용액 및 시럽의 제조에 있어서 적합한 담체 물질로는, 예를 들어 물, 폴리올, 사카로즈, 전화당 및 글루코즈를 포함한다. 좌약에 있어서 적합한 담체 물질로는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방 및 반액체 또는 액체 폴리올이 있다.

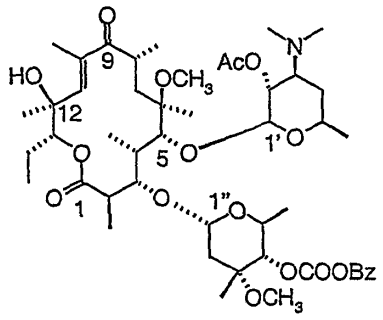
약학적 애쥬번트로서 통상의 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 취기제, 삼투압 조절용 염, 완충액, 피복제 또는 산화방지제가 고려된다.

화학식 I의 화합물 및 이의 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르는 비경구 투여용으로 사용될 수 있고, 이러한 목적을 위해 바람직하게는 통상의 제제(예: 물 또는 등장성인 통상의 염 용액)로 희석되어 사용되는 동결건조물 또는 건조 분말과 같은 주사용 제제로 제조된다.

화학식 I의 화합물 및 이의 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르는 국소 투여용으로 사용될 수 있고, 이러한 목적을 위해 바람직하게는 연고, 크림 또는 겔과 같은 제제로 제조된다.

포유동물, 인간 및 인간 이외의 동물의 감염성 질환의 예방 및 치료를 위해 약 10 내지 약 2000㎎, 특히 약 50 내지 약 1000㎎의 1일 투여량이 보편적이며, 당해 기술분야의 숙련자들은 상기 투여량이 예방하거나 치료할 질환의 종류와 포유동물의 연령, 상태에 따라 달라질 것임을 알고 있다. 상기 1일 투여량은 1회 투여로 투여될 수 있거나, 몇회의 투여에 걸쳐 분할해서 투여될 수 있다. 약 100㎎, 250㎎, 500㎎ 및 1000㎎의 평균 1회 투여량이 고려될 수 있다.

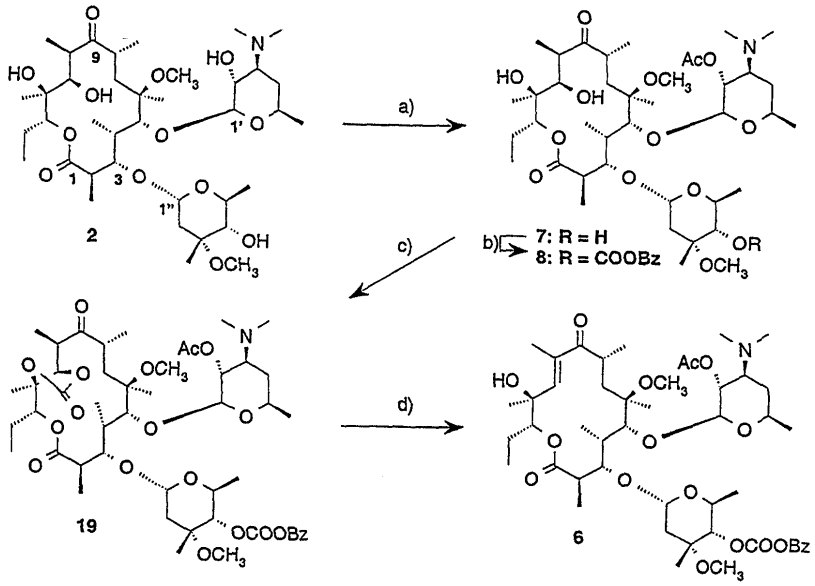
본 발명의 화합물은 당해 기술분야에 널리 공지된 방법, 예를 들어 용이하게 입수가능한 주형 분자 2'-O-아세틸-4"-O-벤질옥시-카보닐-6-O-메틸-11-데옥시-10,11-디데하이드로에리트로마이신 A(6)(베이커(Baker) 등의 문헌[*J. Org. Chem.* 1988, 53, 2340-2345]에 최초로 개시됨)의 화학적 변형에 의해 제조될 수 있다.



6

상기 주형 분자(6)는 베이커 등의 문헌[*J. Org. Chem.* 1988, 53, 2340-2345] 및 아고우리다스(Agouridas) 등의 문헌[*J. Med. Chem.* 1998, 41, 4080-4100]에 공개된 변형된 방법, 즉 반합성물인 6-O-메틸 유도체 클라리트로마이신(2)을 출발물질로 하여 하기 반응식 1에 기재된 방법에 따라 합성되었다:

반응식 1

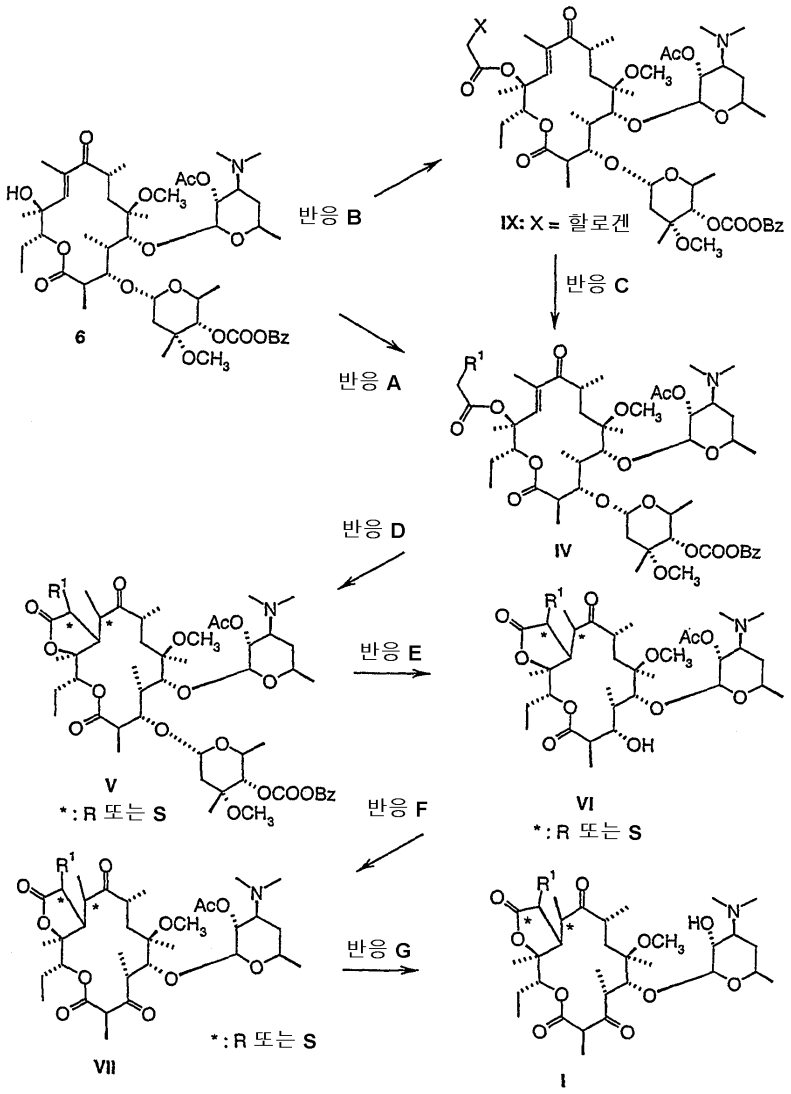


상기 반응식에서 시약 및 조건은 다음과 같다: a) Ac_2O, CH_2Cl_2, 실온; b) $PhCH_2OCOCl$, DMAP, CH_2Cl_2, -30℃; c) NaHMDS, 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI), THF, -78℃; d) DBU, 벤젠, 환류.

클라리트로마이신(2)의 데소사민 잔기의 2'-하이드록시 기를 염기의 첨가없이 메틸렌 클로라이드 중 아세트산 무수물로 처리하여 선택적으로 보호함으로써 화합물(7)을 거의 정량적인 수율로 수득하였다. 계속해서, 화합물(7)을 -30℃에서 메틸렌 클로라이드 중에서 벤질 클로로포르메이트 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)으로 처리하여 벤질옥시카보닐 보호기를 4"-하이드록시 기에 선택적으로 도입함으로써 이중으로 보호된 클라리트로마이신(8)을 수득하였다. 또한, 화합물(8)을 -78℃에서 테트라하이드로푸란(THF) 중 나트륨 헥사메틸디실라잔 및 카보닐디이미다졸로 처리하여 사이클릭 카보네이트(19)를 수득하였다. 계속해서, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU)을 사용하여 환류 벤젠 중에서 사이클릭 카보네이트(19)의 β-제거 반응을 수행하여 보호된 에논(6)을 우수한 수율로 수득하였다.

본 발명에 따라, 이어서 보호된 에논(6)을 하기 반응식 2에 기재된 바와 같이 추가 반응시킨다:

반응식 2



상기 반응식에서, 기호는 상기 정의한 바와 같다. "Ac"는 아세틸 보호기를 의미하고, "Bz"는 벤질 기를 의미한다.

화합물(6)의 12 위치에 있는 하이드록시 기를 메틸렌 클로라이드 또는 디클로로에탄 등의 염소화 용매 중에서 적합한 카복실산(R^1COOH), N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(DCC) 및 N,N'-디메틸아미노피리딘(DMAP)으로 처리하여 에스테르화한다(반응 A). 추출성 워크업(work-up)을 수행한 후, 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화학식 IV의 상응하는 에스테르를 수득한다.

상기와 동일한 화합물은 대안적인 방법으로서 다음과 같은 2단계 반응에 의해 수득될 수 있다:

화합물(6)을 반응 A에서 전술한 바와 같은 동일한 조건하에 클로로아세트산 또는 브로모아세트산 등의 2-할로아세트산으로 에스테르화하여(반응 B) 할로아세틸 유도체(IX)를 수득한다.

그 다음, 할로아세틸 유도체(IX)를 출발물질이 전혀 남아있지 않을 때까지 아세톤 중에서 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU), K_2CO_3, NEt_3 등의 염기의 존재하에 적합한 티올(R^1H)로 처리한다. 상기 반응을 전형적으로는 30분 내지 3시간동안 지속한다. 수성 워크업을 수행하고, 조질 물질을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물(IV)을 고수율로 수득한다. 유사한 방식으로, 할로아세틸 유도체(IX)를 테트라에틸암모늄시아나이드 등의 테트라알킬암모늄시아나이드로 처리하여 화학식 I(여기서, R^1은 -CN임)의 화합물을 생성한다.

이어서, 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 판단해 보았을 때 출발물질이 전혀 남아있지 않을 때까지 화합물(IV)을 -20 내지 20℃ 범위의 온도에서 30분 내지 5시간동안 디메틸포름아미드(DMF) 또는 테트라하이드로푸란(THF) 등의 비양성자성 용매 중에서 NaH 또는 칼륨 t-부톡사이드 등의 알칼리 금속 염기로 처리한다(반응 D). 염기의 양은 대체로 출발물질에 대해 1 내지 3 당량이다. 그 다음, 반응 혼합물을 디에틸에테르 및 0.5M KH_2PO_4 사이로 분배시킨다. 추출 단계로부터 분리한 조질 물질을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 추가 정제하여 2개의 부분입체이성질체 혼합물로서 다양한 비율로 생성물(V)을 수득한다.

화학식 V의 클라디노즈 잔기의 선택적 분해는 -15 내지 40℃의 바람직한 온도에서 12 내지 72시간동안 메탄올 또는 에탄올 등의 알콜성 용매 중에서 1 내지 5%의 HCl을 사용하는 당해 기술분야에 공지된 방법에 의해 수행된다(반응 E). 그 다음, 용매를 제거하고, 조질 생성물을 적합한 유기 용매에 용해시킨다. 상기 용액을 pH 8 내지 13 범위의 염기성 수용액으로 세척한다. 이어서, 추출 단계로부터 수득된 조질 생성물을 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 추가 정제하여 2개의 부분입체이성질체 혼합물로서 다양한 비율로 화합물(VI)을 수득한다.

화합물(VI)의 산화는 아고우리다스 등의 문헌[*J. Med. Chem.* 1998, 41, 4080-4100]에 기재된 바와 같이 -15℃ 내지 실온 범위의 온도에서 1 내지 5시간동안 메틸렌 클로라이드 또는 디클로로에탄 등의 염소화 용매 중에서 1,2-디클로로에탄 EDC·HCl, 디메톡시-설폭사이드(DMSO) 및 피리디늄 트리플루오로아세테이트를 사용하여 수행된다(반응 F). 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 용액을 사용하여 반응정지시키고, 수성상으로부터 분리하고, 건조시키고, 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피에 의해 추가 정제하여 2가지 부분입체이성질체 혼합물로서 다양한 비율로 케톨라이드(VII)를 수득하였다.

또한, 화합물(VI)의 산화는 마틴(S.F. Martin) 등의 문헌[*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 3193-3194]에 기재된 바와 같이 -20℃ 내지 실온 범위의 온도에서 1 내지 5시간동안 메틸렌 클로라이드 등의 염소화 용매 중에서 (1,1,1-트리아세톡시)-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독솔-3-(1H)-온(데스-마틴(Dess-Martin) 시약)을 사용하여 수행될 수 있다.

마지막으로, 화합물(VII)의 2'-하이드록시 기의 탈보호는 상기 화합물을 메탄올 또는 에탄올 등의 알콜성 용매 중에서 12 내지 72 시간동안 교반함으로써 달성된다(반응 G). 용매를 증발시켜 1개의 부분입체이성질체로서 화학식 I의 목적하는 탈보호된 생성물을 수득한다.

실시예

하기 실시예는 본 발명을 예시하고 있지만 임의의 방식으로 제한하려는 것은 아니다.

하기 실시예에서는 특정 약어를 반복해서 사용하였다. 하기 실시예에서 TLC는 박층 크로마토그래피; HPLC는 고성능 액체 크로마토그래피; DMSO는 디메틸설폭사이드; DBU는 디아자비사이클로운데칸; DIPEA는 디이소프로필에틸아민(휴닝(Huening) 염기); DIAD는 디이소프로필아자디카복실레이트; DMF는 디메틸포름아미드; THF는 테트라하이드로푸란; DCC는 디사이클로헥실카보디이미드; DMAP는 4-디메틸아미노피리딘; EDC·HCl은 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; R_f는 박층 크로마토그래피상의 화합물의 머무름 값; KO^tBu는 칼륨 t-부틸레이트; MS는 질량 분석; NMR은 핵자기공명; ISP는 이온 분사를 나타낸다. 하기 실시예에 기재된 NMR 데이터에서의 피크 형태는 다음과 같이 표시된다: s 단일선; d 이중선; t 삼중선; q 사중선; m 다중선; broad 폭넓은 피크; overlapping 겹쳐진 피크.

실시예 1

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-1), R^1이 [2-페닐에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] [[2-페닐에틸]티오]아세트산은 문헌[바이스바크(*Weissbach*) 등의 *Chem. Ber.* 1929, 62, 2423]에 따라 2-페닐에탄티올 및 클로로아세트산으로부터 제조되었다.

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-페닐에틸]티오]아세테이트](화합물 IV-1):

아르곤하에 유지된 10㎖의 CH_2Cl_2 중의 300㎎(331μmol)의 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸에리트로마이신-2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트)(화학식 6의 화합물), 209㎎(994μmol)의 [[2-페닐에틸]티오]아세트산 및 80㎎의 DMAP 용액에 5㎖의 CH_2Cl_2 중의 200㎎(996μmol)의 DCC 용액을 수동 펌프를 사용하여 6시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가 후, 용액을 추가로 12시간동안 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 0.5M의 KH_2PO_4 용액에 붓고 CH_2Cl_2로 추출시켰다. 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조시키고 증발시켰다. 생성된 반고형물을 에틸 아세테이트(25㎖)에 용해시키고, 여과하고 증발시켜 오일을 얻어 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)에 의해 정제하였다. 순수한 생성물을 함유한 분획을 모아 증발시키고 감압하에 건조시켜 무색 거품을 얻었다.

수율 : 334㎎(92%)

R_f : 0.35(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.86 (s, 4H), 3.14 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (broad d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.74 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10-7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 5H).

C] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(V-1):

아르곤하에 유지된 8.5㎖의 무수 DMF 중의 321㎎(296μmol)의 화합물(IV-1)의 에스테르의 얼음 냉각된 용액에 THF 중의 1M의 KO^tBu 용액 445㎕를 30분간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 60분간 교반하고 디에틸에테르 및 0.5M의 KH_2PO_4 용액 사이로 분배시켰다. 유기층을 3% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 증발시켰다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)에 의해 정제하였다. 적절한 분획을 증발시켜 2개의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서 화합물(V-1) 135㎎(58%)을 수득하였다.

R_f : 0.31(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)

D] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-1):

185㎎(171μmol)의 화합물(V-1)을 3%의 HCl을 함유한 15㎖의 메탄올에 용해시켰다. 상기 용액을 24시간동안 실온에서 유지시키고 증발시켰다. 조질의 염산염을 CH_2Cl_2에 다시 용해시키고 5%의 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피하면 2개의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서 무색 유리질의 화합물(VI-1) 113㎎(84%)가 수득된다.

R_f : 0.44($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1/1/0.01)

E] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VII-1):

아르곤하에 유지된 1.5㎖의 CH_2Cl_2중의 104㎎(131μmol)의 화합물(VI-1), 168㎎의 EDC·HCl 및 168㎕의 DMSO 현탁액에 3.0㎖의 CH_2Cl_2 중의 169㎎의 피리듐 트리플루오로아세테이트의 용액을 15분간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 60분간 교반시키고, 5%의 $NaHCO_3$ 용액에 부었다. 유기층을 분리하고 3%의 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하여 과량의 DMSO를 제거하고 Na_2SO_4에서 건조시키고 증발시켰다. 플래시 크로마토그래피하면 2개의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서 보호된 화합물(VII-1)의 케톨라이드(정량적인 수율)가 수득된다.

R_f : 0.44($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1/1/0.01)

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-1):

보호된 화합물(VII-1)의 케톨라이드를 10㎖의 메탄올에 용해시키고, 72시간동안 실온에서 교반시켰다. 용매를 제거하여 1개의 부분입체이성질체로서 목적하는 화합물(I-1)을 수득하였다.

MS(ISP) : 748.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.14 (2 d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 3.86 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.13-7.28 (m, 5H).

실시예 2

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-2), R^1이 [3-페닐프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] [[3-페닐프로필]티오]아세트산은 문헌[바이스바크(*Weissbach*) 등의 *Chem. Ber.* **1929**, 62, 2423]에 따라 3-페닐프로판티올 및 클로로아세트산으로부터 제조되었다.

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[3-페닐프로필]티오]아세테이트](화합물 (IV-2)):

상기 실시예 1B와 유사하게, 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 209㎎의 [[3-페닐프로필]티오]아세트산으로부터 본 화합물을 제조하여 334㎎의 목적하는 화합물 (IV-2)을 수득하였다.

R_f : 0.47(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87

(t, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.59 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.12-7.33 (m, 5H), 7.33 (s, 5H).

C] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-페닐프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(V-2):

상기 실시예 1C에 기술된 바와 같이 316㎎의 화합물(IV-2)을 8.5㎖의 DMF 중의 431㎕의 KO^tBu으로 고리화하여 2개의 부분입체이성질체의 1.5:1 혼합물로서 165㎎의 목적하는 화합물(V-2)을 수득하였다.

R_f : 0.37(에틸 아세테이트 중의 1% NEt_3)

D] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-2):

상기 실시예 1D에 따라, 165㎎의 화합물(V-2)을 메탄올 분해하여 2개의 부분입체이성질체의 1.5:1 혼합물로서 95㎎의 화합물(VI-2)을 얻었다.

R_f : 0.30($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

부분입체 이성질체 1; 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H); 부분입체 이성질체 2; 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.84 (d, 1H), 3.92 (d, 1H), 5.00 (dd, 1H).

E] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-2):

95㎎의 화합물(VI-2)을 상기 실시예 1E에 기술된 바에 따라 산화하여 2개의 부분입체이성질체의 1.5:1 혼합물로서 84㎎의 화합물(VII-2)을 수득하였다.

R_f : 0.44($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

부분입체 이성질체 1; 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 5.54 (dd, 1H); 부분입체 이성질체 2; 2.02 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.77 (q, 1H), 4.98 (dd, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로[2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-2):

메탄올 중의 84㎎의 화합물(VII-2)에서 최종적으로 보호기를 제거함으로써 1개의 부분입체이성질체로서 화합물(I-2)을 수득하였다.

MS(ISP) : 762.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.86 (q, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.33 (1H), 5.53 (dd, 1H), 7.12-7.32 (m, 5H).

실시예 3

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[페닐티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-3), R^1이 페닐티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[페닐티오]아세테이트](화합물(IV-3)):

상기 실시예 1B와 유사하게, 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 278㎎의 페닐티오아세트산을 커플링시켜 260㎎의 목적하는 화합물(IV-3)을 수득하였다.

R_f : 0.55($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

MS(ISP) : 1056.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.79 (t, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4,97 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.66 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.18-7.43 (m, 5H).

B] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[3-페닐티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(V-3):

상기 실시예 1C에 따라, 150㎎의 화합물(IV-3)을 고리화시켜 2개의 부분입체이성질체의 3:1 혼합물로서 69㎎의 목적하는 화합물(V-3)을 수득하였다.

R_f : 0.46($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

C] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[페닐티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-3):

상기 실시예 1D에 따라, 70㎎의 화합물(V-2)을 분해하여 2개의 부분입체이성질체의 3:1 혼합물로서 32㎎의 화합물(VI-3)을 얻었다.

R_f : 0.17($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

부분입체 이성질체 1; 1.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.77 (d,1H), 4.85 (s, 1H), 5.48 (dd, 1H), 7.73 (m, 2H); 부분입체 이성질체 2; 1.52 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.11 (s, 3H), 3.83 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.05 (dd, 1H), 7.47 (m, 2H).

D] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[페닐티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-3):

30㎎의 화합물(VI-3)을 상기 실시예 1E에 기술된 바에 따라 산화하여 2개의 부분입체이성질체의 3:1 혼합물로서 30㎎의 화합물(VII-3)의 보호된 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.50($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[페닐티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-3):

상기 실시예 1F와 유사하게, 30㎎의 화합물(VII-3)에서 보호기를 제거하여 1개의 부분입체이성질체로서 화합물(I-3)(30㎎)을 수득하였다.

R_f : 0.43($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

MS(ISP) : 720.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.93 (t, 3H), 1.09 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.82 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.08 (q, 1H), 3.10-3.22 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.87 (q, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.38 (dd, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.70 (dd, 2H).

실시예 4

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(페닐메틸)티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-4), R^1이 3-[페닐메틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[(페닐메틸)티오]아세테이트](화합물(IV-4)):

상기 실시예 1B와 유사하게, 500㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 503㎎의 [(페닐메틸)티오]아세트산을 커플링시켜 600㎎의 목적하는 화합물(IV-4)을 수득하였다.

R_f : 0.71($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.60 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.99 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 5H).

B] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(페닐메틸)티오]-2H-푸로[2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-4):

상기 실시예 1C에 따라, 146㎎의 화합물(IV-4)을 고리화시켜 1개의 부분입체이성질체로서 75㎎의 목적하는 화합물(V-4)을 수득하였다.

R_f : 0.65($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.05 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4,31 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.71 (dd, 1H), 4.92 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.2 7(d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.20-7.47 (m, 5H), 7.36 (s, 5H).

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(페닐메틸)티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-4):

상기 실시예 1D에 기술된 바에 따라, 75㎎의 화합물(V-4)을 메탄올 분해하여 46㎎의 화합물(VI-4)을 얻었다.

R_f : 0.33($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.66 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.72 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.64 (dd, 1H), 7.21-7.47 (m, 5H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(페닐메틸)티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-4):

46㎎의 화합물(VI-4)을 상기 실시예 1E에 기술된 바에 따라 산화하여 44㎎의 화합물(VII-4)을 수득하였다.

R_f : 0.61($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.03 (d, 1H), 1.09 (d, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.82 (q, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.23 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.54 (dd, 1H), 7.21–7.43 (m, 5H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(페닐메틸)티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-4):

상기 실시예 1F에 기술된 바에 따라 44㎎의 화합물(VII-4)에서 보호기를 제거하여 39㎎의 화합물(I-4)을 수득하였다.

R_f : 0.47($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

MS(ISP) : 734.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.03 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.59 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.83 (q, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H).

실시예 5

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[메틸티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-5), R^1이 메틸티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[메틸티오]아세테이트]; 화합물(IV-5):

상기 실시예 1B와 유사하게, 500㎎(552㎛ol)의 화학식 (6)의 화합물 및 293㎎의 메틸티오아세트산으로부터 568㎎(100%)의 목적하는 화합물(IV-5)을 수득하였다.

R_f : 0.7($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.20 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.35 (M, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.74 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.36 (s, 5H).

B] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[메틸티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(V-5):

상기 실시예 1C와 유사하게, 300㎎의 화합물(IV-5)을 1M의 KO^tBu 용액 453㎕로 처리하였다. 생성물로서 165㎎(55%)의 화합물(V-5)을 두개의 부분입체이성질체의 9:1 혼합물로서 수득하였다.

R_f : 0.66($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 주요 생성물, 특징적인 신호만:

2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.53 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.26 (s, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.94 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 7.35 (s, 5H).

C] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[메틸티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-5):

상기 실시예 1D에 따라, 146㎎의 화합물(V-5)을 메탄올 중의 HCl로 처리하여 2개의 부분입체이성질체의 9:1 혼합물로서 96㎎(93%)의 목적하는 화합물(VI-5)을 얻었다.

R_f : 0.31($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 주요 생성물, 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.09 (2 d, 6H), 1.23 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.07 (3H), 2.26 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.65 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.67 (dd, 1H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[메틸티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-5):

상기 실시예 1E와 유사하게, 90㎎의 화합물(VI-5)을 산화하여 87㎎의 화합물(VII-5)의 보호된 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.61($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.98-3.18 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.83 (q, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.58 (dd, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[메틸티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-5):

상기 실시예 1F에 기술된 바에 따라 87㎎의 화합물(VII-5)에서 보호기를 제거하여 1개의 부분입체이성질체로서 66.4㎎(81%)의 화합물(I-5)을 수득하였다.

MS(ISP) : 658.2(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

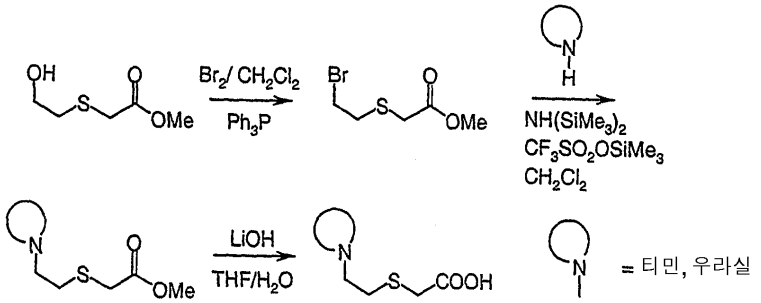
0.88 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.58 (s, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.03 (q, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.85 (q, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 5.58 (dd, 1H).

실시예 6

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-6), R^1이 [2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

상기 케톨라이드에 필요한 측쇄 전구물질의 합성은 하기 반응식 3(단계 A 내지 C)에 기술되어 있다.

반응식 3



A] [[2-브로모에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르

문헌[우에다(*Ueda), Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 3035-3041]에 따라 합성된 [[2-하이드록시에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르(3.39g, 20mmol) 및 6.29g(20mmol)의 트리페닐포스핀을 50㎖의 CH_2Cl_2에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 브롬(1.13㎖, 22mmol)을 적가하고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 용액을 3시간동안 환류하에 가열시키고, 냉각시켜, 색이 사라질 때까지 수성 $NaHCO_3$를 천천히 첨가하여 켄칭시켰다. 오렌지색 상을 분리하고 건조(Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류 반고형물을 헥산으로 연화시키고 여과하고 증발시켜 오일을 얻은 후, 벌브 대 벌브(bulb to bulb)로 증류하여 3.0g의 무색 오일을 수득하였다(비점 : 100℃, 0.3mmHg).

B] [[2-[2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르:

3.36g의 우라실 및 2㎎의 $(NH_4)_2SO_4$를 교반하면서 25㎖의 헥사메틸디실라잔에 현탁시키고, 혼합물을 3시간동안 환류하에 가열하였다. 맑은 용액이 산출되었다. 이를 진공에서 농축시키고, 75㎖의 디클로로에탄, 5.33g의 메틸 [[2-브로모에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르 및 6.67g의 트리메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 60분동안 교반시키고, 추가로 20시간동안 60℃로 유지하였다. 용액을 디클로로에탄으로 희석시키고, 수성 $NaHCO_3$ 및 물로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(CH_2Cl_2에서 0 내지 10%의 에탄올 구배)에 의해 정제시키고, 이소프로필 에테르로 연화시키고 및 건조시킨 후 4.2g의 고형물을 얻었다(융점 : 90℃).

C] [[2-[2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산:

4.0g의 [[2-[2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르를 THF(116㎖) 및 물(85㎖)에 용해시키고, 3.15g의 LiOH를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반시키고 THF를 진공에서 제거하였다. 1N HCl를 첨가하여 pH를 2 내지 3으로 조절하고 용액을 NaCl로 포화시켰다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 추출물을 건조시키고 증발시켜 2.6g의 고형물을 수득하였다. 이를 에탄올로 재결정하여 1.56g의 목적하는 생성물을 얻었다.

융점 : 145℃

MS(EI) : 230(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6) :

2.84 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 5.55 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 11.25 (s, 1H), 12.63 (s, 1H).

D] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-6):

하기를 제외하고는 상기 실시예 1B에 기술된 바에 따라 500㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 [[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트 산으로부터 화합물(IV-6)을 합성하였다: 화합물(IV-6) 및 DMAP를 15㎖의 CH_2Cl_2/디옥산(1:1)에 용해시키고, 8.5㎖ 디옥산 중의 [[2-[2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트 산 용액 및 8.5㎖의 CH_2Cl_2 중의 DMAP 용액을 동시에 수동 펌프를 사용하여 6시간 동안에 걸쳐 첨가하였다.

수율 : 355㎎(58%)

R_f : 0.36($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1118.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.62 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.90 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 3.36 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.69 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (s, 5H), 8.48 (broad s, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-6):

KO^{t}Bu-용액을 30㎎의 NaH(분산 60%)로 치환하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1C에 기술된 바에 따라 258㎎의 화합물(IV-6)을 DMF에서 고리화하였다. 상기 과정에 따라 1개의 부분입체이성질체로서 순수한 화합물(V-6)이 70㎎ 수득되었다.

R_f : 0.44($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1118.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.32 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.53 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.36 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.41 (dd, 1H), 5.62 (d, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.84 (d, 1H), 8.38 (broad s, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-6):

상기 실시예 1D에 따라, 70㎎의 화합물(V-6)을 분해하여 43㎎의 화합물(VI-6)을 수득하였다.

R_f : 0.40(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3=9:1:0.1)

MS(ISP) : 826.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.85 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 0.12 (2 d, 6H), 1.27 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.33 (dt, 1H), 4.46 (1H), 4.61 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.55 (broad s, 1H).

G] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-6):

43㎎의 화합물(VI-6)을 상기 실시예 1E에 기술된 바에 따라 산화하여 37㎎의 화합물(VII-6)의 보호된 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.35($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 824.2(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t. 3H), 1.29 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.45 (dt, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.82 (q, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.53 (broad s, 1H).

H] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-6):

상기 실시예 1F와 유사하게, 37㎎의 화합물(VII-6)에서 최종적으로 보호기를 제거하여 35㎎의 순수한 화합물(I-6)을 수득하였다.

MS(ISP) : 782.2(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.14 (2d, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.59 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.46 (dt, 1H), 3.46-3.62 (m, 2H), 3.84 (q, 1H), 3,84 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.27-4.40 (m, 1H), 5.41 (dd, 1H), 5.61 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.51 (broad s, 1H).

실시예 7

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-7), R^1이 [2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 상기 실시예 6A에 기술된 바에 따라, 티민 및 [[2-브로모에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르로부터 [[2-[5-메틸-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르를 합성하였다(융점 : 75℃, 디이소프로필 에테르).

B] [[2-[5-메틸-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산 :

본 화합물을 상기 실시예 6B에 따라 [[2-[2,4-(1H,3H)-5-메틸피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트산 메틸 에스테르로부터 제조하였다(융점 : 164℃, 에탄올).

MS(EI) : 244.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

1.75 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 7.53 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 12.64 (s, 1H).

C] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[5-메틸-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-7):

상기 실시예 6D에 기술된 바에 따라 500㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 404㎎의 [[2-[5-메틸-2,4-(1H,3H)-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]아세트 산으로부터 화합물(IV-7)을 합성하였다.

수율 : 334㎎(53%)

R_f : 0.61($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1132.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

11.20 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.88 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 8.48 (broad s, 1H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-7):

6㎖의 DMF 중의 180㎎의 화합물(IV-7) 및 400㎖의 KO^{t}Bu-용액을 사용하여 상기 실시예 1C에 기술된 바에 따라 고리화시켰다.

수율 : 61㎎(30%)

R_f : 0.69($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.45 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.92 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.66 (s, 1H), 8.31 (broad s, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-7):

상기 실시예 1D에 따라, 3%의 HCl를 함유한 10㎖의 메탄올에서 61㎎의 화합물(V-7)을 분해하여 27㎎의 화합물(VI-7)을 수득하였다.

R_f : 0.21($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS : 840.1(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.85 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.73 (d, 1H), 3.83 (m, 1H), 4.29 (dt, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.58 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.60 (broad s, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-7):

상기 실시예 1E와 유사하게, 27㎎의 화합물(VI-7)을 산화하여 27㎎(100%)의 화합물(VII-7)을 수득하였다.

R_f : 0.51($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 838.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 4.42 (dt, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.83 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.52 (broad s, 1H).

G] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-7):

10㎖의 메탄올에서 28㎎의 화합물(VII-7)의 보호기를 제거하여 19.4㎎의 화합물(I-7)을 수득하였다.

R_f : 0.36(아세톤/NH_4OH=99:1)

MS(ISP) : 796.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.15 (2 d, 6H), 1.53 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.59 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.21 (dd, 1H), 3.42 (dt, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.86 (q, 1H), 4.20-4.38 (m, 4H), 5.49 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.42 (broad s, 1H).

실시예 8

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[퀴놀린-2-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-8), R^1이 [2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] [[2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오]아세트산:

문헌[알리체브(*Il'ichev*) 등의 *J.Org.Chem.* USSR **1971**, 7, 2511]의 과정과 유사하게 2-비닐 퀴놀린 및 티오글리콜산으로부터 본 화합물을 제조하였다(MS(ISP) : 248.2(MH^+)).

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오]아세테이트]; 화합물 (IV-8):

상기 실시예 1B에 따라 400㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 328㎎의 [[2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오]아세트 산으로부터 화합물(IV-8)을 합성하였다.

수율 : 477㎎

R_f : 0.61($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.50 (t, 1H), 7.69 (td, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-8):

477㎎의 화합물(IV-8)을 사용하여 상기 실시예 1C에 기술된 바에 따라 고리화시켜 104㎎의 화합물(V-8)을 수득하였다.

R_f : 0.66($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(퀴놀린-2-일)에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-8):

상기 실시예 1D에 따라, 3%의 HCl를 함유한 15㎖의 메탄올을 사용하여 104㎎의 화합물(V-8)을 분해하여 67㎎(87%)의 화합물(VI-8)을 수득하였다.

R_f : 0.20(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3=9:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.69 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.73 (d, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.64 (d, 1H), (s, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.59 (dd, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[퀴놀린-2-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-8):

상기 실시예 1E에 따라 67㎎의 화합물(VI-8)을 산화하여 65㎎의 목적하는 화합물(VII-8)의 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.27(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3=9:1:0.1)

MS(ISP) : 841.3(MH^+), 421.5($[MH_2]^{++}$)

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[퀴놀린-2-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-8):

상기 실시예 1F에 따라 65㎎의 화합물(VII-8)의 보호기를 제거하여 26㎎의 목적하는 화합물(I-8)의 케톨라이드를 수득하였다.

MS(ISP) : 799.4(MH^+), 400.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

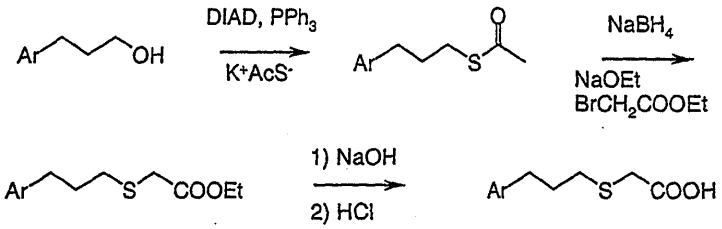
0.86 (t, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.63 (s, 1H),
2.65 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 5.50 (dd, 1H),
7.46 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.05 (d, 1H).

실시예 9

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-9), R^1이 [3-(4-피리디닐)프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

상기 매크롤라이드에 필요한 측쇄 전구물질의 합성은 하기 반응식 4(단계 A 내지 C)에 기술되어 있다.

반응식 4



Ar = 2-피리디닐, 4-피리디닐

A] 에탄티오산 S-[3-(4-피리디닐)프로필]에스테르:

디이소프로필아조디카복실레이트(9.8㎖, 51mmol)을 0℃로 유지된 125㎖의 THF 중의 13.3g(51mmol)의 트리페닐포스핀 용액에 적가하였다. 혼합물을 30분간 교반시키고, 50㎖의 THF 중의 3.47g(25mmol)의 4-피리딘프로판올 및 3.6㎖(51mmol)의 티오아세트산 용액에 첨가하였다. 12시간동안 교반을 계속하고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 황색 용액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1:1)로 정제하여 황색 액체로서 3.2g(65%)의 목적하는 생성물을 수득하였다.

R_f : 0.20(에틸 아세테이트/헥산=1:1)

B] [3-[(4-피리디닐)프로필]티오]아세트산 에틸 에스테르:

에탄티오산 S-[3-(4-피리딜)프로필]에스테르(3.2g, 16.4mmol)을 50㎖의 에탄올에 용해시키고, 620㎎(16.4mmol)의 $NaBH_4$를 한꺼번에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반시킨 후, 377㎎(17.4mmol)의 NaOEt 및 1.81㎖(16.4mmol)의 에틸 브로모아세테이트를 첨가하였다. TLC 분석에 의해 단일의 생성물이 존재할 때까지 교반을 계속하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척한 후 건조(Na_2SO_4)시키고 증발시켜 더 이상의 정제없이 사용될 수 있는 조질의 생성물(3.4g, 87%)을 수득하였다.

C] [[3-(4-피리디닐)프로필]티오]아세트산:

3.4g(14.3mmol)의 [[3-(4-피리딜)프로필]티오]아세트산 에틸 에스테르를 디옥산(40㎖)에 용해하고 7.9㎖(15.05mmol)의 2N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 12시간동안 실온에서 교반시킨 후, 7.9㎖(15.1mmol)의 2N HCl로 중화시켰다. 물을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 계속하여 추출한 후 용매를 제거하여 백색 분말로서 704㎎(23%)의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(EI) : 212.2(MH^+)

D] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]아세테이트]; 화합물 (IV-9):

400㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 210㎎의 [[3-(4-피리디닐)프로필]티오]아세트 산을 커플링시켜 413㎎의 목적하는 화합물(IV-9)을 수득하였다.

R_f : 0.26($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.60 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.36 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (dd, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.62 (m, 2H), 7.36 (s, 5H), 8.51 (m, 2H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-9):

상기 실시예 1C에 따라, 413㎎의 화합물(IV-9)을 고리화하여 1개의 부분입체이성질체로서 88㎎의 화합물(V-9)을 수득하였다.

R_f : 0.12($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.1)

MS(ISP) : 1099.5(MH^+), 550.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

2.06 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.37 (s, 5H), 8.51 (m, 2H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-9):

상기 실시예 1D에 따라, 200㎎의 화합물(V-9)을 메탄올 분해하여 1개의 부분입체이성질체로서 109㎎의 화합물(VI-9)을 수득하였다.

R_f : 0.43($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$=9:1:0.1)

MS(ISP) : 807.4(MH^+), 404.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.49 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.59 (dd, 1H), 7.21 (m, 2H), 8.49 (m, 2H).

G] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-9):

100㎎의 화합물(VI-9)을 상기 실시예 1E에 기술된 바에 따라 산화하여 1개의 부분입체이성질체로서 59㎎의 화합물(VII-9)의 보호된 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.60($CHCl_3/MeOH/NH_4OH$=9:1:0.1)

MS(ISP) : 805.4(MH^+), 403.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.85 (q, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.75 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 7.20 (m, 2H), 8.50 (m, 2H).

H] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(4-피리디닐)프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-9):

상기 실시예 1F와 유사하게, 59㎎의 화합물(VII-9)에서 보호기를 제거하여 1개의 부분입체이성질체로서 화합물(I-9)을 수득하였다.

R_f : 0.10($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 763.3(MH^+), 382.3($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.87 (q, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 5.50 (dd, 1H), 7.18 (m, 2H), 8.49 (m, 2H).

실시예 10

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[2-피리디닐)프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-10), R^1이 [3-(2-피리디닐)프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] [[3-(2-피리디닐)프로필]티오]아세트산을 실시예 9(A 내지 C 단계)에 따라 2-피리딘프로판올로부터 합성하였다.

MS(EI) : 212.2(MH^+)

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[3-(2-피리디닐)프로필]티오]아세테이트]; 화합물(IV-10):

상기 실시예 1B와 유사하게, 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 210㎎의 [[3-(2-피리디닐)프로필]티오]아세트 산을 커플링시켜 319㎎의 목적하는 화합물(IV-10)을 수득하였다.

R_f : 0.35(CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.58 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.63 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.16 (s, 5H), 3.32 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.35 (s, 5H), 7.60 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(2-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-10):

상기 실시예 1C와 유사하게, 435㎕의 KO^tBu를 사용하여 319㎎의 화합물(IV-10)을 고리화하여 1개의 부분입체이성질체로서 158㎎의 화합물(V-10)을 수득하였다.

R_f : 0.39($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.58 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.96 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.60 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(2-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (VI-10):

상기 실시예 1D와 유사하게, 158㎎의 화합물(V-10)을 메탄올 분해하였다. 1개의 부분입체이성질체로서 94㎎의 화합물(VI-10)을 수득하였다.

R_f : 0.41($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 807.3(MH^+), 404.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 0.98 (d, 3H), 1.09 (2 overlapping d, 6H), 1.49 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.69 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4,77 (dd, 1H), 5.62 (dd, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.60 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(2-피리디닐)프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-10):

상기 실시예 1E에 따라, 94㎎의 화합물(VI-10)을 산화하여 62㎎의 화합물(VII-10)을 수득하였다.

R_f : 0.59($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 803.2(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.88 (t, 1H), 1.10 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.64 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 3.83 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.59 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-(2-피리디닐)프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-10):

상기 실시예 1F에 따라, 62㎎의 화합물(VII-10)의 보호기를 제거하여 52㎎의 목적하는 케톨라이드(I-10)를 수득하였다.

R_f : 0.10($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 763.1(MH^+), 382.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H),
1.10 (d, 3H), 1.13 (d, 1H), 1.24 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.86 (q, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.58 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

실시예 11

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페녹시에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-11), R^1이 [2-페녹시에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-페녹시에틸]티오]아세테이트]; 화합물 (IV-11):

상기 실시예 1B와 유사하게, 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 141㎎의 [[2-페녹시에틸]티오]아세트 산을 커플링시켜 267㎎의 화합물(IV-11)을 수득하였다.

R_f : 0.75(CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH=1:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.89
(s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.99 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.36 (s, 5H).

B] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페녹시에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-11):

상기 실시예 1C에 따라, 342㎕의 KO^tBu를 사용하여 254㎎의 화합물(IV-11)을 고리화하여 25㎎의 화합물(V-11)(생성물 1) 및 4" 위치에 벤질옥시카보닐 보호 기가 없는 99㎎의 생성물(생성물 2)을 수득하였다.

R_f(생성물 1): 0.59(CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH=1:1:0.1)

R_f(생성물 2): 0.19(CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH=1:1:0.1)

C] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페녹시에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-11):

88㎎의 화합물(V-11)을 메탄올 분해하여 두개의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서 34㎎의 목적하는 화합물(VI-11)을 수득하였다.

R_f : 0.30($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

부분입체이성질체 1; 1.45 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 3.73 (s, 1H), 5.55 (dd, 1H); 부분입체이성질체 2; 1.50 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.82 (d, 1H), 5.03 (dd, 1H).

D] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페녹시에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 두개의 부분입체이성질체 혼합물(VII-11):

상기 실시예 1E와 유사하게 65㎎의 화합물(VI-11)을 산화하여 두개의 부분입체이성질체의 2:1 혼합물로서 60㎎의 보호된 케톨라이드(VII-11)를 수득하였다.

R_f : 0.32($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

부분입체이성질체 1; 1.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 4.34 (s, 1H), 5.47 (dd, 1H); 부분입체이성질체 2; 1.56 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.77 (q, 1H), 4.99 (dd, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페녹시에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-11):

상기 실시예 1F에 따라 60㎎의 화합물(VII-11)의 보호기를 제거하여 1개의 부분입체이성질체로서 24㎎의 화합물(I-11)을 수득하였다.

MS(ISP) : 764.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

0.88 (t, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.23-1.40 (3 d, 1 s), 1.51 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.87 (q, 1H), 4.23-4.38 (m, 5H), 5.47 (dd, 1H), 6.89-7.00 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 2H).

실시예 12

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3,4-디메톡시페닐]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-12), R^1이 [3,4-디메톡시페닐]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[3,4-디메톡시페닐]티오]아세테이트]; 화합물 (IV-12):

상기 실시예 1B와 유사하게, 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 151㎎의 [[3,4-디메톡시페닐]티오]아세트 산을 커플링시켜 254㎎의 화합물(IV-12)을 수득하였다.

R_f : 0.57($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.83 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 4.35 (m, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.97 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.67 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.00 (m, 2H).

B] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3,4-디메톡시페닐]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-12):

상기 실시예 1C에 따라, KO^{t}Bu를 사용하여 254㎎의 화합물(IV-12)을 고리화하여 25㎎의 화합물(V-12)(생성물 1) 및 4" 위치에 벤질옥시카보닐 보호기가 없는 99㎎의 생성물(생성물 2)을 수득하였다.

R_f(생성물 1): 0.52($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

R_f(생성물 2): 0.08($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3,4-디메톡시페닐]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-12):

상기 실시예 1D에 기술된 바와 같이 실시예 12B에서 수득된 벤질옥시카보닐 보호기가 없는 화합물(99㎎)을 메탄올 분해하여 50㎎의 목적하는 화합물(VI-12)을 수득하였다.

R_f : 0.27($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.91 (t, 3H), 0.99 (d, 1H), 1.05 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.88 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3. 78 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.65 (d, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.79 (dd, 1H), 5.44 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.32 (s, 1H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3,4-디메톡시페닐]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-12):

상기 실시예 1E에 따라 50㎎의 화합물(VI-12)을 산화하여 42㎎의 목적하는 화합물(VII-12)을 수득하였다.

R_f : 0.31($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.99 (t, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.82 (s, 1H), 2.887 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.86 (q, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.28 (d, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.76 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.29 (s, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3,4-디메톡시페닐]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-12):

22㎎의 화합물(VII-12)의 보호기를 제거하여 20㎎의 화합물(I-12)을 수득하였다.

R_f : 0.06($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

MS(ISP) : 780.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.93 (t, 3H), 1.07 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.82 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.88 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.31 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.51(s, 1H), 5.36 (dd, 1H), 6.84 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.30 (s, 1H).

실시예 13

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로[2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-13), R^1이 [2-(2-피리디닐)에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 문헌[일리체브(*Il'ichev*) 등의 *J.Org.Chem.* USSR **1971**, 7, 2511]에 따라 2-비닐피리딘 및 티오글리콜산으로부터 [[2-(2-피리디닐)에틸]티오]아세트산을 제조하였다.

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-13):

상기 실시예 1B와 유사하게 300㎎의 화학식 (6)의 화합물 및 200㎎의 [[2-(2-피리디닐)에틸]티오]아세트 산으로부터 318㎎의 화합물(IV-13)을 수득하였다.

R_f : 0.65($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.20 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.05 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.17 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 5.73 (dd, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.35 (s, 5H), 7.60 (td, 1H), 8.53 (d, 1H).

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물 (V-13):

상기 실시예 1C와 유사하게, 3㎖의 DMF 중의 156㎕의 KO^tBu으로 113㎎의 화합물(IV-13)을 처리하여 69㎎의 화합물(V-13)을 수득하였다.

R_f : 0.65($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.85 (t, 3H), 1.93 (d, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.57 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.45, (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.48 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.58 (td, 1H), 8.25 (d, 1H).

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-13):

상기 실시예 1D와 유사하게, 3%의 HCl을 함유한 10㎖의 메탄올로 69㎎의 화합물(V-13)을 처리하였다.

수율 : 53㎎

R_f : 0.38(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3=8:2:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.84 (t, 3H), 0.97 (d, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.73 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.78 (dd, 1H), 5.58 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.58 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-13):

상기 실시예 1E에 따라 44㎎의 화합물(VI-13)을 산화하여 38㎎의 보호된 케톨라이드(VII-13)를 수득하였다.

R_f : 0.50($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.82 (q, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.47 (dd, 1H), 5.50 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.57 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-(2-피리디닐)에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-13):

상기 실시예 1F에 따라 44㎎의 화합물(VII-13)의 보호기를 제거하여 38㎎의 화합물(I-13)을 수득하였다.

MS(ISP) : 749.5(MH^+), 375.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.13 (2 d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1. 35 (d, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.57 (m ,1H), 3.84 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 5.48 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.57 (td, 1H), 8.52 (d, 1H).

실시예 14

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-14), R^1이 [2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화합물 IX-1):

상기 실시예 1B에 따라 화학식 6의 화합물(6g) 및 클로로아세트산(1.88g)으로부터 본 화합물을 수득하였다.

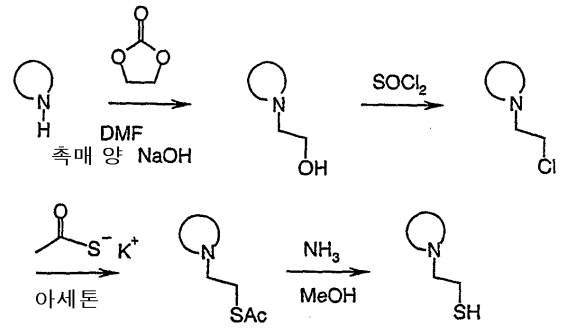
수율 : 6.1g

R_f : 0.61(CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH=100:10:1)

MS(ISP) : 982.4(MH^+)

본 매크롤라이드의 합성에 필요한 측쇄는 하기 반응식 5(14B 내지 14E 단계)에 명시된 바와 같이 제조된다.

반응식 5



은 아데닌, 티민, 우라실, N,N-디메틸아데닌 등임

B] 9-(2-하이드록시에틸)-6-아미노-9H-푸린:

아데닌(2.7g, 20mmol)을 DMF(100㎖)에 현탁시키고, 1.76g(20mmol)의 에틸렌 카보네이트를 첨가하였다. 촉매양의 NaOH(15㎎)을 첨가한 후, 혼합물을 160℃에서 2시간동안 교반시켰다. DMF를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 EtOH(350㎖)로 결정화하여 2.1g(59%)의 갈색 고형물을 수득하였다.

MS(EI) : 179.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.74 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.99 (t, 1H), 7.16 (broad s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

C] 9-(2-클로로에틸)-6-아미노-9H-푸린:

1.97g(11mmol)의 9-(하이드록시에틸)-6-아미노-9H-푸린을 20㎖의 티오닐 클로라이드에 현탁시키고, 70℃에서 45분동안 가열시켰다. 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 제거하고, 잔류물을 물(100㎖)에 용해시켰다. 수용액을 $NaHCO_3$ 용액(10%)로 염기화시키고 생성된 슬러리를 15분동안 교반시켰다. 생성물을 여과에 의해 유리시키고, 물로 세척한 후, 건조시켜 1.25g의 갈색 고형물을 수득하였다. 결정화 단계를 반복하여 또 다른 220㎎의 생성물을 수득하였다.

총 수율 : 1.47g(68%)

MS(EI) : 197.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

4.07 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.23 (broad s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.17 (s, 1H).

D] 에탄티오산 S-[[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]에스테르:

1.2g(6.07mmol)의 9-(클로로에틸)-6-아미노-9H-푸린을 아세톤(30㎖)에 현탁시켰다. 고체의 티오아세트산 칼륨(870㎎, 7.6mmol)의 첨가 후에, 혼합물을 12시간동안 환류하에 가열시켰다. 현탁액을 진공에서 농축시키고, CH_2Cl_2에서 현탁시킨 후 120g의 실리카 겔에서 크로마토그래피하고 CH_2Cl_2 중의 0 내지 9% 메탄올 구배로 용리시켰다. 적절한 분획을 모아 증발시켜 1.4g(97%)의 갈색 고형물을 수득하였다.

MS(EI) : 237.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.30 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 7.20 (broad s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

E) [6-아미노-9H-푸린]-1-에탄티올:

1.3g(5.5mmol)의 에탄티오산 S-[[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]에스테르를 50㎖의 탈기 메탄올에 현탁시키고, 아르곤하에 유지시켰다. 암모니아를 5분동안 용액을 통해 버블시키고, 내부 온도를 40℃로 상승시켰다. 생성된 용액을 60분동안 교반시켜 현탁액을 수득하였다. 이를 여과시키고 여액을 농축시킨 후 진공에서 보플 형의 고형물을 60℃에서 건조시켰다.

수율 : 850㎎(79%)

MS(EI) : 195.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.50 (1H, covered by DMSO), 2.96 (broad q, 2H), 4.30 (t, 2H), 7.20 (broad s, 2H), 8.14 (s, 2H).

상기 생성물은 약 5%의 상응하는 디설피드로 오염되어 있었다.

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-(6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸)카보네이트; 화합물(IV-14):

8㎖의 아세톤에 용해된 214㎎(218μmol)의 화합물(IX-1) 용액에 36㎕의 DBU 및 촉매량의 NaI를 첨가하였다. [6-아미노-9H-푸린]-1-에탄티올(45㎎, 230μmol)을 한번에 첨가하고 생성된 현탁액을 실온에서 교반시켰다. 혼합물은 점차적으로 맑아져서 흐릿한 용액을 생성하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2로 희석하고 5%의 수성 $NaHCO_3$로 추출하고 Na_2SO_4에서 건조시킨 후 증발시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔상의 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3=9:1:0.1)에 의해 정제시켜 유리질로서 193㎎의 목적하는 화합물(IV-14)을 수득하였다.

R_f : 0.37($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1141.5(MH^+), 571.3($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.87 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.09 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.97 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.51, (s, 2H), 5.71 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.86 (s, 1H), 8.35 (s, 1H).

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-14):

상기 실시예 6E에 따라 4.5㎖의 DMF 중의 17㎎의 NaH로 175㎎의 화합물(IV-14)을 고리화하여 조질의 생성물을 얻었으며, 이는 목적하는 화합물(V-14) 및 이의 DMF 농축 생성물의 혼합물임이 확인되었다.

생성물 1: MS(ISP) : 1141.4(MH^+), 571.8($[MH_2]^{++}$)

생성물 2 : 1196.2((MH+ DMF-H_2O)$^+$, 599.1($[MH_2$+ DMF-$H_2O]^{++}$)

H] (3R, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-14):

실시예 14F에서 수득된 화합물(V-14)을 함유하는 혼합물을 상기 실시예 1D에서 기술된 바에 따라, 메탄올 분해(3%의 HCl을 함유한 20㎖의 메탄올)하여 화합물(VI-14)을 수득하였다.

수율 : 79㎎

R_f : 0.36($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 849.3(MH^+), 425.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.81 (t, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 3.79 (d, 1H), 4.45-4.85 (m, 5H), 5.46 (dd, 1H), 5.75 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (s, 1H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; S,S-디메틸설필이민 유도체, 화합물(VII-14):

상기 실시예 1E에 기술된 바와 따라 산화시켰다. 70㎎의 화합물(VI-14)로부터 52㎎의 화합물(VII-14)이 S,S-디메틸설필이민 유도체로서 수득되었다.

R_f : 0.44($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH)

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-14):

상기 실시예 1F에 기술된 바에 따라, 52㎎의 화합물(VII-14)에서 보호기를 제거하였다.

수율: 39㎎

R_f : 0.4($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH)

MS(ISP) : 805.5(MH^+), 403.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.05-3.21 (m, 4H), 3.50 (broad s, 1H), 3.51-3.12 (m, 2H), 3.84 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.19 (dt, 1H), 5.38 (dd, 1H), 5.48 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

실시예 15

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-15), R^1이 [[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 1-(2-하이드록시에틸)-4-아미노-2-1H-피리미디논을 상기 실시예 14B에 따라 시토신으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 155.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.54 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.81 (t, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.94 (broad s, 2H), 7.47 (d, 1H).

B] 1-(2-클로로에틸)-4-아미노-2-1H-피리미디논은 상기 실시예 14C에 따라 3.8g의 1-(2-하이드록시에틸)-4-아미노-2-1H-피리미디논 및 60㎖의 티오닐 클로라이드로부터 제조하였다. 3.2g(97%)의 조질의 생성물을 수득하고, 더 이상의 정제없이 사용하였다. 본 실시예의 경우 분해 때문에 재결정을 생략하였다.

R_f : 0.51(에틸 아세테이트/아세톤/아세트산/H_2O=6:2:1:1)

C] 에탄티오산 S-[[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]에스테르를 상기 실시예 14D에 따라 1.73g(10mmol)의 조질의 1-(2-클로로에틸)-4-아미노-2-1H-피리미디논 및 1.43g(12.5mmol)의 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하여 1.36g(64%)의 목적하는 생성물을 얻었다.

MS(EI) : 213.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.33 (s, 3H), 3.11 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 5.61 (d, 1H), 6.97 (broad s, 1H), 7.04 (broad s, 1H), 7.50 (d, 1H).

D) [4-아미노-2-1H-피리미디논]-1-에탄티올:

실시예 14E에 따라 1.28g의 에탄티오산 S-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸에스테르를 NH_3로 처리하여 550㎎(53%)의 목적하는 생성물을 얻었다.

MS(EI) : 171.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.38 (t, 1H), 2.71 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 5.62 (d, 1H), 6.97 (broad s, 1H), 7.03 (broad s, 1H), 7.56 (d, 1H).

E) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트); 화합물(IV-15):

상기 실시예 14F에 따라 300㎎의 화합물(IX-1) 및 56㎎의 [4-아미노-2-(1H)-피리미디논]-1-에탄티올로부터 300㎎의 화합물(IV-15)을 수득하였다.

MS(ISP) : 1117.5(MH^+), 559.4($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

1.61 (s, 3H), 1.87 (s, 3H),
2.01 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.96 (t, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.83 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.36 (m, 6H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-15): .

상기 실시예 1C에 따라, 670㎕의 KO^{t}Bu를 사용하여 300㎎의 화합물(IV-15)을 고리화하여 화합물(V-15) 및 이의 DMF 축합 생성물의 혼합물인 것으로 보이는 109㎎의 조질의 생성물을 수득하였다.

생성물 1 : MS(ISP) : 1117.5(MH^+), 559.9($[MH_2]^{++}$)

생성물 2 : MS(ISP) : 587.4($[MH_2]^{++}$)

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-15):

상기 실시예 1D에 기술된 바에 따라 상기 15F 단계로부터 얻은 조질의 생성물을 메탄올 분해하여 49㎎의 화합물(VI-15)을 수득하였다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

2.01 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.66 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 4.44 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.00 (broad s), 7.77 (d, 1H).

H] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-15):

상기 실시예 1E와 유사하게, 49㎎의 화합물(VI-15)을 산화하여 36㎎의 화합물(VII-15) 및 이의 S,S-디메틸설필이민 유도체의 혼합물을 수득하였다.

MS(ISP) : 823.4(MH^+), 412.3($[MH_2]^{++}$)

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[4-아미노-2-1H-피리미디논-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-15):

상기 실시예 1F와 유사하게, 39㎎의 화합물(VII-15)에서 보호기를 제거하여 29㎎의 목적하는 화합물을 수득하였다.

MS(ISP) : 781.4(MH^+), 391.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.14 (2d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.87 (q, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.22-4.42 (m, 5H), 5.41 (dd, 1H), 5.51 (broad s, 2H), 5.57 (d, 1H), 7.82 (d, 1H).

실시예 16

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-16), R^1이 [2-[3-(3-피리디닐)-1H-피리졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 3-(3-피리디닐)-1H-피라졸은 문헌[*Schunack Arch. Pharmaz.* **1973**, 306, 934]에 따라 제조되었다.

B] 상기 실시예 14B에 따라, 1.84g(12.7mmol)의 3-(3-피리디닐)-1H-피라졸 및 1.11g의 에틸렌 카보네이트로부터 1-(2-하이드록시에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-피라졸을 수득하였다. 1.65g(69%)의 목적하는 생성물을 무색 고형물로서 수득하였다.

MS(EI) : 189.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.78 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H).

C] 1-(2-클로로에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-피라졸:

1.51g(8mmol)의 1-(2-하이드록시에틸)-3-(3-피리딜)-1H-피라졸을 80㎖의 디옥산에 용해시켰다. 이 용액에 1.52㎖(21.6mmol)의 티오닐 클로라이드를 5분간에 걸쳐 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 12시간동안 교반시켰다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 물(30㎖)에 용해시키고, 고체의 K_2CO_3로 염기화하였다. 수용액을 CH_2Cl_2로 추출하고 유기층을 건조시키고 증발시켜 오일을 얻었다. 이를 용리액으로서 CH_2Cl_2 중의 메탄올 구배(0 내지 8%)를 사용하여 실리카겔(120g)에서 크로마토그래피하였다. 적절한 여액을 모아 증발시켜 1.17g(70%)의 갈색 고형물을 수득하였다.

MS(EI) : 207.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

4.05 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.02 (d, 1H).

D] 에탄티오산 S-[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]에스테르:

상기 실시예 14D에 따라, 1.04g의 1-(2-클로로에틸)-3-(3-피리딜)-1H-피라졸을 720㎎의 티오아세트산 칼륨으로 처리하여 조질의 생성물을 얻었다. 이를 160 내지 165℃에서 벌브 대 벌브로 증류시켜 1.15g(93%)의 오렌지색 오일을 얻었다.

MS(EI) : 247.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.34 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 4.33 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H).

E) 상기 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]에스테르로부터 [3-(3-피리디닐)-1H-피라졸]-1-에탄티올을 수득하였다.

MS(ISP) : 206.2(MH^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.41 (broad t, 1H), 2.96 (broad q, 2H),

4.32 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.49 (m, 1H),

9.01 (d, 1H).

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-16):

상기 실시예 14F에 따라, 화합물(IX-1)(300㎎) 및 [3-(3-피리디닐)-1H-피라졸]에탄티올(125㎎)로부터 286㎎의 목적하는 화합물(IV-16)을 얻었다.

R_f : 0.70($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1151.3(MH^+), 576.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.59 (s, 3H), 1.86 (s, 3H),

2.01 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.37

(t, 2H0, 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.26 (d,

1H), 5.72 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.50 (d,

1H), 8.08 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.01 (m, 1H).

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-16):

상기 실시예 6E에 따라, 14㎎의 NaH 분산액으로 화합물(IV-16)(286㎎)을 처리하여 1개의 부분입체이성질체로서 목적하는 화합물(V-16)(260㎎)을 얻었다.

R_f : 0.16(CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH=1:1:0.01)

MS(ISP) : 1151.3(MH^+), 576.6($[MH_2]^{++}$)

H] (3R, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-16):

상기 실시예 1D에 따라, 화합물(V-16)(260㎎)을 산성 메탄올 분해하여 1개의 부분입체이성질체로서 화합물(VI-16)(112㎎)을 얻었다.

R_f : 0.20(에틸 아세테이트/MeOH/NEt_3=9:1:0.1)

MS(ISP) : 859.4(MH^+), 430.3($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.67 (s,

1H), 2.94 (s, 3H), 3.76 (d, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.52 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.31 (m,

1H), 7.80 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.98 (d, 1H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-16):

상기 실시예 1E에 따라, 화합물(VI-16)(112㎎)으로부터 본 화합물을 얻어 1개의 부분입체이성질체로서 케톨라이드(VII-16)(98㎎)를 수득하였다.

R_f : 0.34($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 857.4(MH^+), 429.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.52 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.82 (q, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.98 (d, 1H).

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-16):

상기 실시예 1F에 따라, 화합물(VII-16)(98㎎)에서 보호기를 제거하여 71㎎의 목적하는 케톨라이드(I-16)를 수득하였다.

R_f : 0.20($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 815.6(MH^+), 408.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.15 (2d, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.84 (q, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.45-4.51 (m, 2H), 5.42 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.98 (d, 1H).

실시예 17

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-17), R^1이 [2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 3-(3-피리디닐)-2H-1,2,4-트리아졸은 문헌[린(*Lin*) 등의 *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4160]에 따라 제조되었다.

B] (2-하이드록시에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸:

상기 실시예 14B와 유사하게, 3-(3-피리디닐)-2H-1,2,4-트리아졸을 에틸렌 카보네이트로 처리하여 본 화합물을 얻었다.

MS(EI) : 190.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.80 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.17 (d, 1H).

C] (2-클로로에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸:

상기 실시예 14C와 유사하게, (2-하이드록시에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 $SOCl_2$로 처리하여 본 화합물을 수득하였다.

MS(EI) : 208.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.97 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 9.34 (d, 1H).

D] 에탄티오산 S-[[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]에스테르:

상기 실시예 14D와 유사하게, (2-클로로에틸)-3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 티오아세트산 칼륨으로 처리하여 본 화합물을 수득하였다.

MS(EI) : 248.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.34 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.51 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.16 (d, 1H).

E) [3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]-1-에탄 티올:

상기 실시예 14E와 유사하게, 에탄티오산 S-[[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]에스테르를 NH_3로 처리하여 본 화합물을 얻었다.

MS(EI) : 206.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.50 (broad t, 1H), 2.98 (broad q, 2H), 4.41 (t, 2H), 7.51 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-17):

상기 실시예 14F에 따라, 300㎎의 화합물(IX-1)을 95㎎의 [3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]-1-에탄티올로 처리하여 325㎎의 화합물(IV-17)을 얻었다.

R_f : 0.51($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1152.4(MH^+), 577.1($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.61 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 3,13 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.27-4.50 (m, 4H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.36 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 9,32 (m, 1H).

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-17):

상기 실시예 6E에 따라, 21㎎의 NaH 분산액(63%)으로 325㎎의 화합물(IV-17)을 처리하여 1개의 부분입체이성질체로서 283㎎의 화합물(V-17)을 얻었다.

R_f : 0.62($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1152.4(MH^+), 577.1($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.37 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.58 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.89 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.34 (dd, 1H), 7.36 (m, 6H), 8.32 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.30 (d, 1H).

H] (3R, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-17):

상기 실시예 14H에 따라, 264㎎의 화합물(V-17)을 메탄올 분해하여 1개의 부분입체이성질체로서 200㎎의 화합물(VI-17)을 얻었다.

R_f : 0.27($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 860.5(MH^+), 431.4($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.83 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.64 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.63 (dt, 1H), 3.76 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.77 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.28 (d, 1H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-17):

상기 실시예 14I에 따라, 200㎎의 화합물(VI-17)을 산화하여 1개의 부분입체이성질체로서 170㎎의 화합물(VII-17)을 수득하였다.

R_f : 0.58($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 858.3(MH^+), 430.1($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.52 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.82 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.76 (dd, 1H), 5.37 (dd, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.30 (s, 1H).

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-17):

상기 실시예 14K에 따라 170㎎의 화합물(VII-17)에서 보호기를 제거하여 170㎎의 목적하는 생성물을 수득하였다.

R_f : 0.45($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 816.4(MH^+), 409.2($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (2d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.61 (m, 2H), 5.36 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 9.29 (s, 1H).

실시예 18

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-18), R^1이 [2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸은 문헌[린(*Lin*) 등의 *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4160]에 따라 제조되었다.

B] 1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸은 상기 실시예 14B에 따라 5-(4-피리디닐)-(2H)-트리아졸 및 에틸렌 카보네이트로부터 제조되었다.

MS(EI) : 190.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.79 (q, 2H), 4.30 (t, 2H), 5.01 (t, 1H), 7.91 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.67 (m, 2H).

C] 상기 실시예 14C에 따라, 1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 $SOCl_2$로 처리하여 1-(2-클로로에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 수득하였다.

MS(EI) : 208.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

4.09 (t, 2H), 4.64 (t, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.69 (m, 2H), 8.76 (s, 1H).

D] 상기 실시예 14D에 따라 1-(2-클로로에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸을 티오아세트산 칼륨으로 처리하여 에탄티오산 S-[[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]에스테르를 수득하였다.

MS(EI) : 248.1(M^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

2.38 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.70 (m, 2H).

E) 상기 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]에스테르를 기체 NH_3로 처리하여 [3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸]-1-에탄티올을 얻었다.

MS(EI) : 206.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.51 (broad t, 1H), 2.99 (broad q, 2H), 4.43 (t, 2H), 7.91 (m, 2H), 8.68 (m, 2H), 8.71 (s, 1H).

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 *2'*-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-18):

상기 실시예 14F에 따라 333㎎의 화합물(IX-1) 및 105㎎의 [3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸]-1-에탄티올로부터 본 화합물을 수득하였다.

수율 : 307㎎

R_f : 0.49($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1152.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.61 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 4.27-4.51 (m, 4H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.73 (dd, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.71 (m, 2H).

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-18):

상기 실시예 6E에 따라 20㎎의 NaH 분산액(55%)으로 307㎎의 화합물(IV-18)을 처리하여 94㎎의 목적하는 화합물(V-18)을 얻었다.

R_f : 0.70($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1152.4(MH^+), 577.1($[MH_2]^{++}$)

H] (3R, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-18):

상기 실시예 14H에 따라, 94㎎의 화합물(V-18)을 메탄올 중의 3%의 HCl로 처리하여 46㎎의 화합물(VI-18)을 얻었다.

R_f : 0.41($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 860.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.36 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 3.81 (d, 2H), 5.43 (dd, 1H), 7.97 (m, 2H), 8.53-8.73 (m, 3H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-18):

상기 실시예 1E와 유사하게, 46㎎의 화합물(VI-18)을 산화하여 43㎎의 화합물(VII-18)을 수득하였다.

R_f : 0.47($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 858.3(MH^+), 430.1($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.85 (t, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H), 5.43 (dd, 1H), 7.93 (broad m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (broad m, 2H).

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-18):

상기 실시예 1F에 따라, 43㎎의 화합물(VII-18)에서 보호기를 제거하여 37㎎의 탈보호된 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.30($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 816.2(MH^+), 409.2($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (2d, 6H), 1.53 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.22-4.38 (m, 3H), 4.62 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H), 7.93 (broad m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.68 (broad m, 2H).

실시예 19

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-19), R^1이 [2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 3-(4-피리디닐)-1H-피라졸은 문헌[*Schunack Arch. Pharmaz.* 1973, 306, 934]에 따라 제조되었다.

B] 1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-피라졸은 상기 실시예 14B에 따라 3-(4-피리디닐)-2H-피라졸을 에틸렌 카보네이트로 처리함으로써 수득되었다.

MS(EI) : 158.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.79 (q, 2H), 4.22 (t, 2H), 4.93 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.56 (m, 2H).

C] 1-(2-클로로에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-피라졸은 상기 실시예 14C에 따라 1-(2-하이드록시에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-피라졸을 $SOCl_2$로 처리함으로써 수득되었다.

MS(EI) : 207.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

4,06 (t, 2H), 4.53 (t, 2H),

6.92 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.58 (m, 2H).

D] 에탄티오산 S-[[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]에스테르는 상기 실시예 14D에 따라 1-(2-클로로에틸)-3-(4-피리디닐)-1H-피라졸을 티오아세트산 칼륨으로 처리함으로써 수득되었다.

MS(EI) : 247.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.34 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 4.35 (t, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.57 (m, 2H).

E) [3-(4-피리디닐)-1H-피라졸]-1-에탄티올은 상기 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]에스테르를 기체 NH_3로 처리함으로써 제조되었다.

MS(EI) : 205.1(M^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

1.38 (t, 1H),

3.05 (td, 2H), 4.36 (t, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.62 (m, 2H).

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-19):

화합물(IX-1)(243㎎) 및 [3-(4-피리디닐)-1H-피라졸]-1-에탄티올(77㎎)로부터 상기 실시예 14F에 따라 제조하여 265㎎의 화합물(IV-19)을 수득하였다.

R_f : 0.52($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1151.3(MH^+), 576.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.59 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.07 (s, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.37 (t, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 6.61 9s, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.51 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.62 (m, 2H)

G](3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-19):

상기 실시예 6E에 따라 20㎎의 NaH로 243㎎의 화합물(IV-19)을 고리화하여 1개의 부분입체이성질체로서 148㎎의 화합물(V-19)을 얻었다.

R_f : 0.62($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1151.3(MH^+), 576.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.92 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.41 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.36 (s, 5H), 7.67 (m, 2H), 7,82 (d, 1H), 8.60 (m, 2H).

H] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-19):

상기 실시예 14H와 유사하게, 138㎎의 화합물(V-19)을 메탄올 분해하여 98㎎의 화합물(VI-19)을 얻었다.

R_f : 0.38($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 859.4(MH^+), 430.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.65 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 5.52 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.54 (m, 2H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-19):

상기 실시예 1E와 유사하게 98㎎의 화합물(VI-19)을 산화하여 80㎎의 화합물(VII-19)을 수득하였다.

R_f : 0.32(CH_3CN 중의 1% NH_4OH)

MS(ISP) : 857.4(MH^+), 429.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.52 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 4.82 (q, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.61 (m, 2H).

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(4-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-19):

상기 실시예 1F에 따라 80㎎의 화합물(VII-19)에서 보호기를 제거하여 목적하는 케톨라이드를 정량적인 수율로 수득하였다.

R_f : 0.32($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 815.4(MH^+), 408.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.15 (2d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.56 (m, 2H), 5.41 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.60 (m, 2H).

실시예 20

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-20), R^1이 [2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸은 문헌[클레모(*Clemo*) 등의 *J. Chem. Soc.* 1934, 753-755]에 따라 제조되었다.

B] 1-(2-하이드록시에틸)-4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸:

상기 실시예 14B에 따라, 3.4g의 4-(3-피리디닐)-2H-이미다졸로부터 3.8g(86%)의 목적하는 화합물을 오일로서 수득하였다. 이 경우, 생성물은 플래시 크로마토그래피에 의해 정제되었다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

3.92 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 8.67 (d, 1H).

C] 1-(2-클로로에틸)-4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸:

상기 실시예 14C와 유사하게, 2.91g의 1-(2-하이드록시에틸)-4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸을 2.8㎖의 $SOCl_2$과 반응시켰다. 543㎎(17%)의 정제된(플래시 크로마토그래피) 생성물을 수득하였다.

MS(ISP) : 208(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

3.82 (t, 2H), 4.34 (t, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.63 (s, 3H), 8.11 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.99 (d, 1H).

D] 에탄티오산 S-[[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]에스테르:

상기 실시예 14D에 따라, 540㎎(2.6mmol)의 1-(2-클로로에틸)-4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸 용액을 370㎎(3.25mmol)의 티오아세트산 칼륨으로 처리하여 추가의 정제없이 사용되는 대응하는 티오에스테르를 수득하였다.

MS(ISP) : 248.0(MH^+)

E) [4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸]-1-에탄티올:

상기 실시예 14E에 따라, 532㎎의 에탄티오산 S-[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]에스테르를 NH_3로 처리하여 더 이상의 정제없이 사용되는 조질의 티올을 얻었다(주요 불순물은 아세트아미드임).

MS(ISP) : 206.0(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$);

1.44 (broad t, 1H), 2.94 (broad q, 2H), 4.20 (t, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.97 (d, 1H).

F) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-20):

상기 실시예 14F에 따라, 300㎎의 화합물(IX-1)을 125㎎의 [4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸]-1-에탄티올로 처리하여 180㎎(51%)의 화합물(IV-20)을 수득하였다.

R_f : 0.40($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1151.5(MH^+), 576.9($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.88 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.99 (t, 2H), 3.08 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.3[illegible] (s, 3H), 4.20 (t, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.99 (d, 1H).

G](3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 2개의 부분입체이성질체 혼합물(V-20):

상기 실시예 1C에 따라 KO^tBu를 사용하여 480㎎의 화합물(IV-20)을 고리화하여 2개의 부분입체이성질체의 9:1 혼합물로서 168㎎의 목적하는 생성물(V-20)을 얻었다.

R_f : 0.33($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1117.3(MH^+), 660.3($[MH_2]^{++}$)

H] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 두개의 부분입체이성질체 혼합물(VI-20):

상기 실시예 14H와 유사하게, 184㎎의 화합물(V-20)을 메탄올 분해하여 두개의 부분입체이성질체의 9:1 혼합물로서 104㎎의 생성물(VI-20)을 얻었다.

R_f : 0.23($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 859.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.73 (d, 1H), 4.58 (s, 1H), 5.53 (dd, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 9.00 (d, 1H).

I] (3R 또는 S, 3aR, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 두개의 부분입체이성질체 혼합물(VII-20):

상기 실시예 1E에 따라, 104㎎의 화합물(VI-20)을 산화하여 98㎎의 목적하는 케톨라이드(VII-20)를 수득하였다.

R_f : 0.49($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 857.4(MH^+), 429.7($[MH_2]^{++}$)

K] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[4-(3-피리디닐)-1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-20):

상기 실시예 1F에 따라, 98㎎의 화합물(VII-20)에서 보호기를 제거하여 42㎎의 목적하는 케톨라이드를 수득하였다.

R_f : 0.58($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 815.3(MH^+), 408.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.14 (2
overlapping d, 6H), 1.53 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.83 (q, 3H), 4.24 (d, 1H), 4.30-4.40 (m, 4H), 5.43 (dd, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 9.00 (d, 1H).

실시예 21

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-21), R^1이 [2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,4-트리아졸은 실시예 14B에 따라 1H-1,2,4-트리아졸 및 에틸렌 카보네이트로부터 수득하였다.

MS(EI): 113.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

3.7s (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.44 (s, 1H).

B] 1-(2-클로로에틸)-1H-1,2,4-트리아졸은 실시예 14C에 따라 1-(2-하이드록시에틸)-1H-1,2,4-트리아졸로부터 $SOCl_2$로 처리하여 수득하였다.

MS(EI) : 131.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

4.01 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H).

C] 에탄티오산 S-[2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-에틸]에스테르는 실시예 14D에 따라 1-(2-클로로에틸)-1H-1,2,4-트리아졸 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 129.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.33 (s, 3H), 3.28 (t, 2H),
4.35 (t, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

D] 1H-1,2,4-트리아졸-1-에탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-에틸]에스테르로부터 기체 NH_3로 처리하여 수득하였다.

MS(EI) : 129.1(M^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d*6);

2.41 (broad t, 1H), 2.90

(broad q, 2H), 4.33 (t, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

E) (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-21):

상기 실시예 14F에 따라, 300㎎의 화합물(IX-1) 및 60㎎의 1H-1,2,4-트리아졸-1-에탄티올로부터 328㎎의 목적하는 생성물을 수득하였다.

R_f : 0.40(에틸 아세테이트/메탄올/NEt_3 9:1:0.1)

MS(ISP) : 1075.5(MH^+), 538.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.61 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 3.08 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.36 (t, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.72 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.13 (s, 1H).

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-21):

상기 실시예 6E에 따라 295㎎의 화합물(IV-21)을 20㎎의 NaH 분산액(55%)으로 처리하여 1개의 부분입체이성질체로서 236㎎의 화합물(V-21)을 수득하였다.

R_f : 0.63($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1075.5(MH^+), 538.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.84 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.53 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.90 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.43 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.54 (s, 1H).

G] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-21):

상기 실시예 14H에 따라 214㎎의 화합물(V-21)을 메탄올 분해하여 168㎎의 화합물(VI-21)을 얻었다.

R_f : 0.23($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 783.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.84 (t, 3H), 0.96 (d, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 4 74 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.77 (dd, 1H), 5.42 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.47 (s, 1H).

H] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-21):

상기 실시예 1E에 따라, 168㎎의 화합물(VI-21)을 산화하여 141㎎의 화합물(VII-21)을 수득하였다.

R_f : 0.44($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 781.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.87 (t, 3H), 1.52 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.81 (q, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.74 (dd, 1H), 5.35 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

I] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-1,2,4-트리아졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-21):

상기 실시예 1F에 따라, 141㎎의 화합물(VII-21)을 메탄올 중에서 탈보호하여 116㎎의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP) : 739.2(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.15 (2d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.35 (s, 1H), 1.52 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 5.34 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

실시예 22

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-22), R^1이 [2-[1H-이미다졸-1-일]-에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] 1H-이미다졸-1-에탄티올은 기리자발라브한(*Girijavallabhan*) 등의 문헌[*Eur. Pat. Appl.* Ep 118875 A1 1984]에 따라 합성되었다.

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신-2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]아세테이트]; 화합물(IV-22):

상기 실시예 14E에 기술된 바와 같이, 50㎎의 화합물(IX-1) 및 75㎎의 1H-이미다졸-1-에탄티올로부터 수득하였다.

R_f : 0.64($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 1074.7(MH^+), 538.3($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

1.88 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.93 (t, 2H), 3.00 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.36 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.72 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.51 (s, 1H).

C] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(V-22):

상기 실시예 1C에 따라 305㎕의 KO^tBu 수용액(1M)을 사용하여 283㎎의 화합물(IV-22)을 고리화하여 출발물질과 함께 화합물(V-22)을 얻었다.

R_f : 0.59($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

D] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온; 화합물(VI-22):

상기 실시예 14G에 기술된 바와 같이 메탄올 분해를 수행하여 1개의 부분입체이성질체로서 18㎎의 화합물(VI-22)을 얻었다.

R_f : 0.12(에틸 아세테이트/MeOH/NEt_3=10:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.67 (s, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.78 (d, 1H), 4.56 (s, 1H), 5.51 (dd, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H).

E] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-22):

상기 실시예 1E에 따라, 18㎎의 화합물(VI-22)을 산화하여 1개의 부분입체이성질체로서 17㎎의 보호된 케톨라이드(VII-22)를 수득하였다.

R_f : 0.41($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

MS(ISP) : 780.4(MH^+), 390.8($[MH_2]^{++}$)

F] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[1H-이미다졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-22):

상기 실시예 1F에 따라, 마지막으로 17㎎의 화합물(VII-22)에서 보호기를 제거하여 10㎎의 목적하는 케톨라이드를 수득하였다.

MS(ISP) : 738.4(MH^+), 369.5($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.14 (2d, 6H), 1.25 (d, 3H), 1.31 (d, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 4.20-4.38 (m, 5H), 5.41 (dd, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.67 (s, 1H).

실시예 23

(3R, 3aS, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸테트라데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2,5,11,13-테트라옥소-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-3-카보니트릴(화합물(I-23), R^1이 시아노인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[브로모아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-2)는 실시예 14A에 기술된 바와 같이 클로로아세트산으로 브로모아세트산으로 대체함으로써 제조하였다.

B] (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[시아노아세테이트]; 화합물(IV-23):

0.5㎖의 CH_2Cl_2에 용해된 50㎎(49μmol)의 화합물(IX-2)의 용액에 0℃에서 30분에 걸쳐 0.5㎖의 CH_2Cl_2 중 9.5㎎(60μmol)의 테트라에틸암모늄 시아나이드 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 60분간 교반한 후, 0.5㎖로 농축시켰다. 이 용액을 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, $CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$(1:1:0.01)로 용리시켰다. 적절한 분획을 모아 증발시켜 34㎎(72%)의 목적하는 생성물(IV-23)을 수득하였는데 이 생성물은 약 20%의 고리환된 생성물(V-23)로 오염되어 있었다.

R_f : 0.6($CH_3CN/CH_2Cl_2/NH_4OH$=1:1:0.01)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.90 (t, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 4.12 (broad d, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.46 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5.71 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H).

C] (3R 또는 S, 3aS, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸헥사데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2,5,13-트리옥소-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-3-카보니트릴; 두개의 부분입체이성질체 혼합물(V-23):

1.0㎖의 벤젠 중 34㎎의 화합물(IV-23)의 용액에 DBU(10.4㎕, 70μmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 환류하에 12시간동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, CH_2Cl_2로 희석하고, 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하였다. 모은 유기 추출액을 건조시키고($MgSO_4$), 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로서 CH_3CN/MeOH/NH_4OH(1:1:0.01)을 사용한 실리카 겔 크로마토그래피(5g)에 의해 정제하였다. 생성물(V-23)을 무색 유리질로서 수득하였다.

수율 : 19㎎(56%)(2개의 부분입체이성질체의 4:1 혼합물)

MS(ISP) : 973.5(MH^+)

D] (3R 또는 S, 3aS, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸헥사데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2,5,13-트리옥소-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신 3-카보니트릴; 화합물(VI-23):

상기 실시예 1D에 기술된 바와 같이 118㎎(121μmol)의 화합물(V-23)을 사용하여 클라디노즈 잔기를 제거하였다. 목적하는 생성물을 거품으로서 수득하였다.

수율 : 57㎎(69%)

MS(ISP) : 681.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.89 (t, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.03 (d, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.76 (dd, 1H), 4.84 (s, 1H), 5.38 (dd, 1H).

E] (3R 또는 S, 3aS, 4R 또는 S, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸테트라데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2,5,11,13-테트라옥소-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-3-카보니트릴; 화합물(VII-23):

상기 실시예 1E에 기술된 바와 같이 57㎎의 화합물(VI-23)을 산화하여 23㎎(40%)의 화합물(VII-23)을 수득하였다.

R_f : 0.4($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH=9:1:0.1)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만;

0.92 (t, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.85 (q, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.74 (dd, 1H), 5.26 (dd, 1H).

F] (3R, 3aS, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸테트라데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2,5,11,13-테트라옥소-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-3-카보니트릴; 화합물(I-23):

상기 실시예 1F에 기술된 바와 같이, 23㎎의 화합물(VII-23)에서 보호기를 제거하여 무색 유리질로서 생성물(I-23)을 수득하였다.

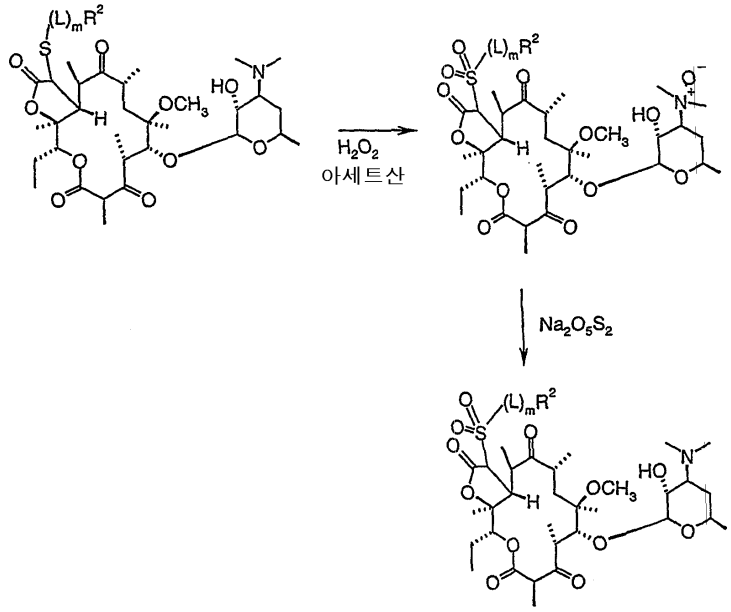
수율 : 18㎎(83%)

MS(ISP) : 637.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.92 (t, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.25 (d, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.01-3.24 (m, 4H), 3.58 (m, 2H, 3.87 (q, 1H), 4.26 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 5.26 (dd, 1H).

반응식 6



실시예 24

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(3-페닐프로필)설포닐]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-24), R^1이 [3-페닐프로필]설포닐인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[(3-페닐프로필)설포닐]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-24):

설파이드(I-2)(실시예 2)로부터의 본 화합물의 합성은 상기 반응식 6에서 개략적으로 설명하고 있다. 아주 작은 바이얼에서 9.5㎎(12.5μmol)의 화합물(I-2)을 아세트산(500㎕)에 용해시키고, 25㎕의 H_2O_2를 첨가하였다. 상기 혼합물을 40℃에서 4시간동안 교반하였다. 추가의 25㎕의 H_2O_2를 첨가하고, 교반을 48시간동안 계속하였다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, CH_2Cl_2로 추출하였다. 모은 유기 추출액을 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 8.5㎎의 유리를 수득하였다. 이를 CH_2Cl_2(25㎖)에 용해시키고, 희석된 나트륨 피로설파이트 용액으로 세척하였다. 유기층을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시켰다. 조질 생성물을 플래시 크로마토그래피($CHCl_3$/MeOH/NH_4OH 9:1:0.1)에 의해 정제하였다. 적당한 분획을 모아 증발시켜 5.6㎎(57%)의 유리를 수득하였다.

MS(ISP) : 794.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.11 (2 overlapping d, 6H), 1.24 (d, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 1.60 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.86 (q, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H).

실시예 25

(3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-25), R^1이 H인 화학식 I의 화합물)의 제조

A] (3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(I-25):

1.0㎖의 에틸 아세테이트 중 20㎎(26.7μmol)의 화합물(I-1)((3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-페닐에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론)의 용액에 랜니(Raney) 니켈(물, 메탄올 및 에틸 아세테이트로 연속해서 미리 세척함)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 12시간동안 격렬하게 교반하고 여과하였다. 용매를 제거하여 무색 고형물을 수득하였다.

수율 : 15㎎(92%)

MS(ISP) : 612.3(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.06 (d, 3H), 1.13 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.37 (d, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.02 (broad q, 1H), 3.49 (broad s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.88 (q, 1H), 4.25 (d, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.88 (dd, 1H).

실시예 26

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[3-[6-아미노-9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-26), R^1이 [3-[6-아미노-9H-푸린-9-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

상기 화합물은 실시예 14의 화합물(I-14)과 유사하게 제조되었다; 본 매크롤라이드에 사용된 측쇄는 반응식 5에 따라 9-(3-클로로프로필)-6-아미노-9H-푸린(문헌[*J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6089] 참조)으로부터 제조되었다.

MS(ISP) : 819.4(MH^+)

실시예 27

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[6-N,N-디메틸아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-27), R^1이 [2-[6-N,N-디메틸아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

상기 화합물은 실시예 14의 화합물(I-14)과 유사하게 제조되었다; 본 매크롤라이드에 사용된 측쇄는 반응식 5에 따라 6-디메틸아미노푸린으로부터 제조되었다.

MS(ISP) : 833.5(MH^+)

실시예 28

R^1이 [3-[2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물(I-28)의 제조

A] 1-(3-클로로프로필)-2,4-1H,3H-피리미딘디온

우라실(11.2g, 99.9mmol)을 아세토니트릴(150㎖)에 용해시키고, N,O-비스(트리메틸실릴)-아세트아미드(55.2㎖, 219.8mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하고, 계속해서 용매를 감압하에 증발시켰다. 새로운 1-브로모-3-클로로프로판(178.9㎖, 1.82mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 6일후, 물을 상기 반응물에 첨가하고, 에멀젼을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 진공하에 부분적으로 증발시켰다. 헥산을 첨가함에 따라 생성물이 침전되었다.

MS(ISP) : 189.2(MH^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d6*):

2.04 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 5.55 (d, 1H), 7.61 (d, 1H)
11.23 (broad s, 1H).

실시예 29

R^1이 [3-[5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온-1-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물(I-29)의 제조

A] 1-(3-클로로프로필)-5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온

1-(3-클로로프로필)-5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온을 티민으로부터 실시예 28의 A 단계에 따라 제조하였다.

MS(ISP) : 189.2(MH^+)

^{1}H-NMR(DMSO-*d6*):

1.75 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 7.49 (s, 1H), 11.22 (s, 1H).

표제 화합물(I-29)을 1-(3-클로로프로필)-5-메틸-2,4-1H,3H-피리미딘디온 및 화합물(IX-1)을 출발물질로 하여 실시예 14의 D 내지 K 단계에 따라 제조하였다.

MS(ISP) : 796.4(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.12 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.51-2.60 (m 1H), 2.61 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.02-3.21 (m, 4H), 3.48 (broad s, 1H), 3.51-3.61 (m, 1H), 3.77-3.98 (m, 3H), 4.23 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 5.41 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.95 (broad, 1H).

실시예 30

R^1이 [3-[4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물(I-30)의 제조

A] 1-(3-클로로프로필)-4-요오도-1H-피라졸

4-요오도피라졸(6.0g, 30.9mmol)을 DMF(50㎖)에 용해시키고, KO^tBu(3.64g, 32.5mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하고, 계속해서 1-브로모-3-클로로프로판(3.14㎖, 32.5mmol)을 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 헥산으로 2번 추출하였다. 모은 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시켰다. 용매를 진공하에 제거하여 7.32g의 무색 액체를 수득하였다. 이 화합물은 추가의 정제없이 사용되었다.

MS(EI) : 208.1, 270.1(M^+, 73%), 272.1(M^+, 23%)

^{1}H-NMR($CDCl_3$):

2.30 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (s, 1H).

B] 1-(3-클로로프로필)-4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸

1-(3-클로로프로필)-4-요오도-1H-피라졸(508㎎, 1.88mmol)을 디옥산(10㎖)에 용해시키고, 4-메톡시페닐보론산(423㎎, 2.78mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(106.8㎎, 0.092mmol) 및 3㎖의 K_3PO_4 수용액(2M)을 상기 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 탈기하고, 아르곤하에 2시간동안 60℃로 가열하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 물(100㎖)에 붓고, 에틸 아세테이트로 2번 추출하였다. 모은 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 30 내지 50%의 헥산 중 에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하여 황색 고형물로서 목적하는 화합물(370㎎)을 수득하였다.

MS(EI) : 250.2(M^+, 100%), 252.2(M^+, 30%)

^{1}H-NMR($CDCl_3$):

2.35 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (t, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.60 (s,1H), 7.73 (s, 1H).

표제 화합물(I-30)을 실시예 14의 D 내지 K 단계에 따라 1-(3-클로로프로필)-4-(4-메톡시페닐)-1H-피라졸 및 화합물(IX-1)로부터 제조하였다.

MS(ISP) : 858.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.33 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.65-2.74 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.05-3.22 (m, 4H), 3.48 (broad s, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86 (q, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.30-4.38 (m, 3H), 5.45 (dd, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

실시예 31

R^1이 [3-[4-(4-아세틸페닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물(I-31)의 제조

A] 1-(3-클로로프로필)-4-(4-아세틸페닐)-1H-피라졸

1-(3-클로로프로필)-4-(4-아세틸페닐)-1H-피라졸을 실시예 30의 A 및 B 단계에 따라 4-메톡시페닐보론산 대신 4-아세틸페닐보론산을 사용하여 제조하였다.

MS(EI) : 262.2(M^+, 100%), 264.2(M^+, 30%)

^{1}H-NMR($CDCl_3$):

2.37 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 3.52 (t, 2H), 4.37 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.96 (d, 2H).

표제 화합물(I-31)을 실시예 14의 D 내지 K 단계에 따라 1-(3-클로로프로필)-4-(4-아세틸페닐)-1H-피라졸 및 화합물(IX-1)로부터 제조하였다.

MS(ISP) : 870.5(MH^+)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.11 (d, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.24 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 (d, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.42-2.52 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.99-3.23 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 4.22-4.42 (m, 5H), 5.45 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.91-7.98 (m, 3H).

실시예 32

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-32), R^1이 [4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

32D

에탄티오산 S-[[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]에스테르는 실시예 14D에 따라 9-(브로모부틸)-6-아미노-9H-푸린(*J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 2, 1998, 1455-1462) 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 265.1(M^+, 5%), 222.1(100%)

32E

[6-아미노-9H-푸린]-1-부탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 224.2(MH^+)

32F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-32)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 [6-아미노-9H-푸린]-1-부탄티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1169.6(MH^+), 585.7($[MH_2]^{++}$)

32G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)-카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-32)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-32)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1169.6(MH^+), 585.4($[MH_2]^{++}$)

32H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-32)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-32)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 877.4(MH^+), 439.6($[MH_2]^{++}$)

32I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론; 화합물(VII-32):

3.5㎖의 CH_2Cl_2 중 106㎎(121μmol)의 화합물(VI-32)의 용액에 CH_2Cl_2 중 1.1g의 15중량% (1,1,1-트리아세톡시)-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오독솔-3(1H)온(데스-마틴 시약) 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 황색 용액을 3시간동안 교반하였다. 1.2㎖의 디에틸에테르로 희석한 후, 혼합물을 10㎖의 10% $Na_2S_2O_3$ 및 1㎖의 포화 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 1시간동안 교반하였다. 상기 혼합물을 20㎖의 에테르로 3번 추출하였다. 유기상을 20㎖의 5% $NaHCO_3$, 20㎖의 물 및 20㎖의 염수로 연속해서 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켰다. 실리카 겔 상에서 $MeCl_2$/MeOH/NH_3을 사용하여 플래시 크로마토그래피하여 2개의 부분입체이성질체 혼합물로서 보호된 케톨라이드(VII-32)을 정량적인 수율로 수득하였다.

MS(ISP) : 875.4(MH^+)

32K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[4-[6-아미노-9H-푸린-9-일]부틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-32)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-32)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 833.4(MH^+), 417.5($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (2 x d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.58-1.84 (m, 6H), 2.21-1.88 (m, 3 H), 2.26 (s, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.63 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H),3.05-3.24 (m, 4H), 3.48 (broad s, 1H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.84 (q, 1H), 4.20-4.32 (m, 4H), 4.35 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.48 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

실시예 33

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-33), R^1이 [2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

33C

4-아미노-1-(2-클로로에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘은 실시예 14C에 따라 2-(4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-에탄올(*J. Org. Chem.* 1956, 21, 1240-1252)로부터 제조하였다.

MS(EI) : 197.2(M^+, 41%), 148.2(19%), 135.2(100%)

33D

에탄티오산 S-[[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸 에스테르는 실시예 14D에 따라 4-아미노-1-(2-클로로에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 237.1(M^+), 194.2(100%)

33E

2-(4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-에탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(EI) : 196.2(MH^+, 100%)

33F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-33)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 2-(4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-에탄티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1141.5(MH^+), 571.6($[MH_2]^{++}$)

33G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-33)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-33)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1141.5(MH^+), 571.6($[MH_2]^{++}$)

33H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-33)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-33)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 849.4(MH^+), 425.6($[MH_2]^{++}$)

33I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-33)은 실시예 32I에 따라 수득하였다.

MS(ISP) : 847.4(MH^+)

33K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[4-아미노-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-33)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-33)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 805.4(MH^+), 403.6($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.42-3.65 (m, 4H), 3.84 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.25-4.32 (m, 1 H), 4.34 (d, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.61-4.75 (m, 3H), 5.42 (dd, 1H), 5.38 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

실시예 34

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-34), R^1이 [2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

34D

에탄티오산 S-[[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]에스테르는 실시예 14D에 따라 9-(2-브로모에틸)-2,6-디아미노-9H-푸린(*J. Amer. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9952-9959)으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 253.1(M^+)

34E

[2,6-디아미노-9H-푸린]-1-에탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(EI) : 211.2(MH^+)

34F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-34)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 [2,6-디아미노-9H-푸린]-1-에탄티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1156.6(MH^+), 578.9($[MH_2]^{++}$)

34G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)-카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-34)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-34)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1156.6(MH^+), 578.9($[MH_2]^{++}$)

34H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-34)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-34)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 864.5(MH^+), 433.0($[MH_2]^{++}$)

34I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-34)은 실시예 32I에 따라 화합물(VI-34)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 862.5(MH^+), 431.8($[MH_2]^{++}$)

34K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[2,6-디아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-34)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-34)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 820.5(MH^+), 411.2($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (2 x d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.58-1.84 (m, 2H), 2.01-1.88 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 2.62-2.54 (m, 2 H), 2.71 (s, 3H), 3.08-3.22 (m, 4H),3.31 (m, 2H), 3.48 (broad s, 1H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.85 (q, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.30-4.52 (m, 3H), 4.68 (broad s, 2H), 5.42 (dd, 1H), 5.55(broad s, 2H), 7.91 (s, 1H).

실시예 35

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-35), R^1이 [3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

35C

1-(3-클로로프로필)-3-(3-피리디닐)-1H-피라졸은 실온에서 DMF 중 3-(3-피리디닐)-1H-피라졸(Arch. Pharmaz. 1973, 306, 934), 3-브로모-1-클로로프로판 및 칼륨 t-부톡사이드로부터 무색 오일로서 수득하였다.

MS(EI) : 222.2(MH^+, 100%)

35D

에탄티오산 S-[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필 에스테르는 실시예 14D에 따라 1-(3-클로로프로필)-3-(3-피리딜)-1H-피라졸 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 262.1(MH^+, 100%)

35E

[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸]-1-프로판티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]에스테르로부터 제조하였다.

MS(EI) : 219.2(M^+, 57%), 158.2(100%)

35F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트) 12-[[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]아세테이트 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-35)는 실시예 14F에 따라 화합물(IX-1) 및 [3-(3-피리디닐)-1H-피라졸]프로판티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1166.0(MH^+), 584.4($[MH_2]^{++}$)

35G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-35)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-35)을 고리화하여 제조하였다.

MS(ISP) : 1165.5(MH^+), 583.4($[MH_2]^{++}$)

35H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-35)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-35)로부터 제조하였다.

MS(ISP) : 873.4(MH^+), 437.6($[MH_2]^{++}$)

35I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-35)은 실시예 33E에 따라 화합물(VI-35)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 871.4(MH^+), 436.2($[MH_2]^{++}$)

35K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[3-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]프로필]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-35)은 실시예 1F에 따라 제조하였다.

MS(ISP) : 829.5(MH^+), 415.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.89 (t, 3H), 1.15 (2d, 6H), 1.27 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.86 (q, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.30 (m, 5H), 5.46 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.99 (d, 1H).

실시예 36

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-36), R^1이 [2-[3H-이미다졸로[4,5-b]피리디닐-3-에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

36B

2-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-에탄올은 실시예 14B에 따라 1H-이미다조[4,5-b]피리딘 및 에틸렌 카보네이트로부터 제조하였다.

MS(EI) : 163.2(M^+, 43%), 132.1(58%), 119.1(100%)

36C

3-(2-클로로-에틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘은 실시예 14C에 따라 2-(3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-에탄올로부터 제조하였다.

MS(ISP) : 181.6(MH^+)

36D

에탄티오산 S-[[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]에스테르는 실시예 14D에 따라 3-(2-클로로-에틸)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 222.2(M^+, 100%)

36E

2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-에틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(EI) : 179.2(MH^+, 56%), 146.2(54%), 120.2(100%)

36F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-36)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-에탄티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1125.6(MH^+), 567.7($[MH_2]^{++}$)

36G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-36)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-36)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1125.6(MH^+), 563.6($[MH_2]^{++}$)

36H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-36)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-36)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 833.4(MH^+), 417.3($[MH_2]^{++}$)

36I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-36)은 실시예 32I에 따라 화합물(VI-36)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 831.5(MH^+), 416.4($[MH_2]^{++}$)

36K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-36)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-36)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 789.3(MH^+), 395.7($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87(t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.42-3.65 (m, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.28 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.55-4.64 (m, 1H), 4.81 (dt, 1H), 5.40 (dd, 1H), 7.21 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H).

실시예 37

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]-1-티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-37), R^1이 [3-[3H-이미다졸로[4,5-b]피리디닐-3-프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

37D

에탄티오산 S-[[3-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-프로필]에스테르는 실시예 14D에 따라 3-(3-클로로-프로필)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘(Eur. Pat. Appl. EP 393574 (1990)) 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 236.2(MH^+)

37E

3-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-프로판-1-티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[2-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]-프로필]에스테르로부터 수득하였다.

MS(EI) : 193.1(M^+, 52%), 146.2(95%), 133.2(100%)

37F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-37)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 3-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일-프로판-1-티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1140.0(MH^+), 570.5($[MH_2]^{++}$)

37G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-37)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-37)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1139.6(MH^+), 570.6($[MH_2]^{++}$)

37H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-37)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-37)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 847.4(MH^+), 424.5($[MH_2]^{++}$)

37I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-37)은 실시예 32I에 따라 화합물(VI-37)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 845.3(MH^+), 423.2($[MH_2]^{++}$)

37K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[3-[3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-37)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-37)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 803.4(MH^+), 402.8($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87(t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.42-3.62 (m, 2H), 3.86 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 5.46 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H).

실시예 38

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-38), R^1이 [2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

38B

9H-푸린-9-에탄올은 실시예 14B에 따라 푸린 및 에틸렌 카보네이트로부터 제조하였다.

MS(EI) : 164.2(M^+, 27%), 133.1(32%), 121.2(100%)

38C

9-(2-클로로-에틸)-9H-푸린은 실시예 14C에 따라 9H-푸린-9-에탄올로부터 제조하였다.

MS(EI) : 182.1(M^+, 58%), 147.2(23%), 120.1(100%)

38D

에탄티오산 S-[[9H-푸린-9-일]에틸]에스테르는 실시예 14D에 따라 9-(2-클로로-에틸)-9H-푸린 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(EI) : 222.2(M^+, 4%), 179.1(100%)

38E

[푸린-9-일]-1-에탄티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[9H-푸린-9-일]에틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 181.1(MH^+)

38F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-38)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 [푸린-9-일]-1-에탄티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1126.6(MH^+), 563.8($[MH_2]^{++}$)

38G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-38)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-38)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1126.5(MH^+), 564.1($[MH_2]^{++}$)

38H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-38)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-38)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 834.4(MH^+), 418.0($[MH_2]^{++}$)

38I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-38)은 실시예 32I에 따라 화합물(VI-38)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 832.5(MH^+), 417.1($[MH_2]^{++}$)

38K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-38)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-38)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 790.3(MH^+), 396.1($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.86 (t, 3H), 1.16 (2 x d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.74-192 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.54-2.42 (m, 1 H), 2.63 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.78-2.73 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 4H), 3.48 (broad s, 1H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.84 (q, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.81 (dt, 1H), 5.38 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

실시예 39

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(화합물(I-39), R^1이 [3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오인 화학식 I의 화합물)의 제조

39C

9-(3-클로로-프로필)-9H-푸린은 실온에서 DMF 중에서 푸린, 1-브로모-3-클로로프로판 및 칼륨 t-부톡사이드로부터 무색 오일로서 수득하였다.

MS(EI) : 196.1(MH^+, 35%), 161.2(58%), 134.2(100%)

39D

에탄티오산 S-[[9H-푸린-9-일]프로필]에스테르는 실시예 14D에 따라 9-(3-클로로-프로필)-9H-푸린 및 티오아세트산 칼륨으로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 237.2(MH^+)

39E

3-(푸린-9-일)-프로판티올은 실시예 14E에 따라 에탄티오산 S-[[9H-푸린-9-일]에틸]에스테르로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 195.1(MH^+)

39F

(10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(IV-39)는 실시예 14F에 따라 (10E)-10,11-디데하이드로-11-데옥시-6-O-메틸-에리트로마이신 2'-아세테이트 12-[클로로아세테이트] 4"-(페닐메틸 카보네이트)(반응식 2, 화학식 IX-1) 및 3-(푸린-9-일)-프로판티올로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 1140.6(MH^+), 571.1($[MH_2]^{++}$)

39G

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]-11-[[2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-4-O-[(페닐메톡시)카보닐]-α-L-리보-헥소피라노실]옥시]-15-에틸데카하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(V-39)은 실시예 6E에 따라 화합물(IV-39)을 고리화하여 수득하였다.

MS(ISP) : 1140.5(MH^+), 571.0($[MH_2]^{++}$)

39H

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10S, 11S, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸데카하이드로-11-하이드록시-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,13(3H,6H)-트리온(VI-39)은 실시예 1D에 따라 화합물(V-39)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 848.5(MH^+)

39I

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-9-[[2-O-아세틸-3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-3-[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(VII-39)은 실시예 1E에 따라 화합물(VI-39)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 846.4(MH^+)

39K

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[3-[9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론(I-39)은 실시예 1F에 따라 화합물(VII-39)로부터 수득하였다.

MS(ISP) : 804.5(MH^+), 403.3($[MH_2]^{++}$)

^{1}H-NMR($CDCl_3$); 특징적인 신호만:

0.87 (t, 3H), 1.16 (2 x d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.34 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.54-192 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.62 (s, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.30-3.05 (m, 5H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.84 (q, 1H), 4.30-4.24(m, 2H), 4.32 (d, 1H), 4.60-4.40 (m, 2H), 5.42 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

하기에서는 약제를 제조하기 위한 몇몇 예를 제공한다.

실시예 A

다음과 같은 구성의 정제를 통상적인 방식으로 제조한다:

	정제 당 mg
활성 물질	500 내지 1000
락토즈	
옥수수 전분	
미세정질 셀룰로즈	
마그네슘 스테아레이트	
총량	1000 내지 1500

실시예 B

다음과 같은 구성의 캡슐을 제조한다:

	캡슐 당 mg
활성 물질	500 내지 1000
락토즈	
옥수수 전분	
활석	
총진 캡슐 중량	1000 내지 1500

활성 물질, 락토즈 및 옥수수 전분을 먼저 믹서에서 이어서 분쇄기에서 혼합한다. 상기 혼합물을 믹서에 다시 넣고, 활석을 이에 첨가하고, 완전히 혼합한다. 기계에 의해 상기 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐로 충진시킨다.

실시예 C

다음과 같은 구성의 좌약을 제조한다:

	좌약 당 mg
활성 물질	500
좌약용 부형제	
총량	1300

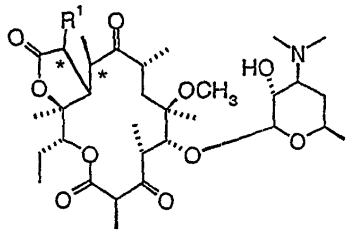
좌약 부형제를 유리 또는 강철 용기에서 용융시키고, 완전히 혼합하고, 45℃로 냉각시킨다. 미분 활성 물질을 이에 첨가하고, 완전히 분산될 때까지 교반한다. 상기 혼합물을 적합한 크기의 좌약 틀에 붓고, 방치하여 냉각시킨 후, 상기 틀로부터 제거하고, 개별적으로 파라핀 종이 또는 금속 호일로 포장한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 매크롤라이드 항생물질 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르:

화학식 I



상기 식에서,

R^1은 수소, 시아노, $-S(L)_mR^2$, $-S(O)(L)_mR^2$ 또는 $-S(O)_2(L)_mR^2$이고;

L은 $-(CH_2)_n-$ 또는 $-(CH_2)_nZ(CH_2)_{n'}-$이고;

m은 0 또는 1이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고;

n'는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Z는 O, S 또는 NH이고;

R^2는 수소, 알킬, 헤테로사이클릴 또는 아릴이고, 여기서 헤테로사이클릴 및 아릴 기는 추가로 치환될 수 있고;

*는 (R) 또는 (S) 형태의 키랄 중심을 표시한다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

L이 $-(CH_2)_n$이고 n이 1, 2 또는 3인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2가 아릴 또는 헤테로사이클릴인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 4.

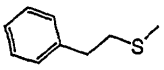
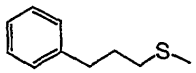
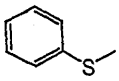
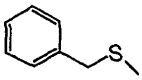
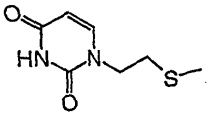
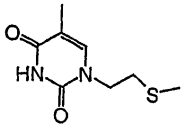
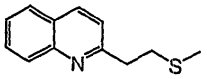
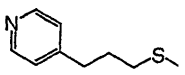
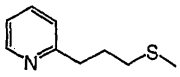
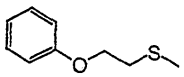
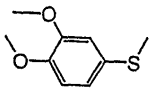
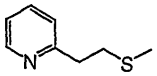
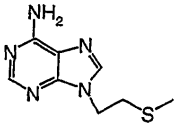
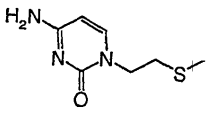
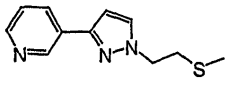
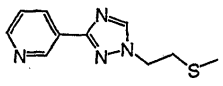
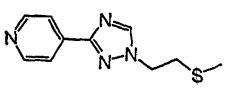
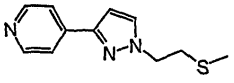
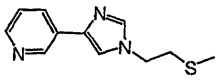
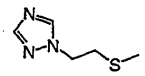
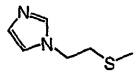
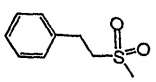
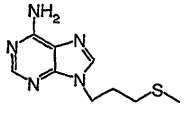
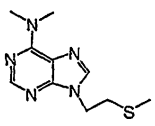
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

R^2가 페닐 디알콕시페닐, 6-아미노-9H-푸린-9-일 또는 피리디닐-1H-피라졸-1-일인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R^1이

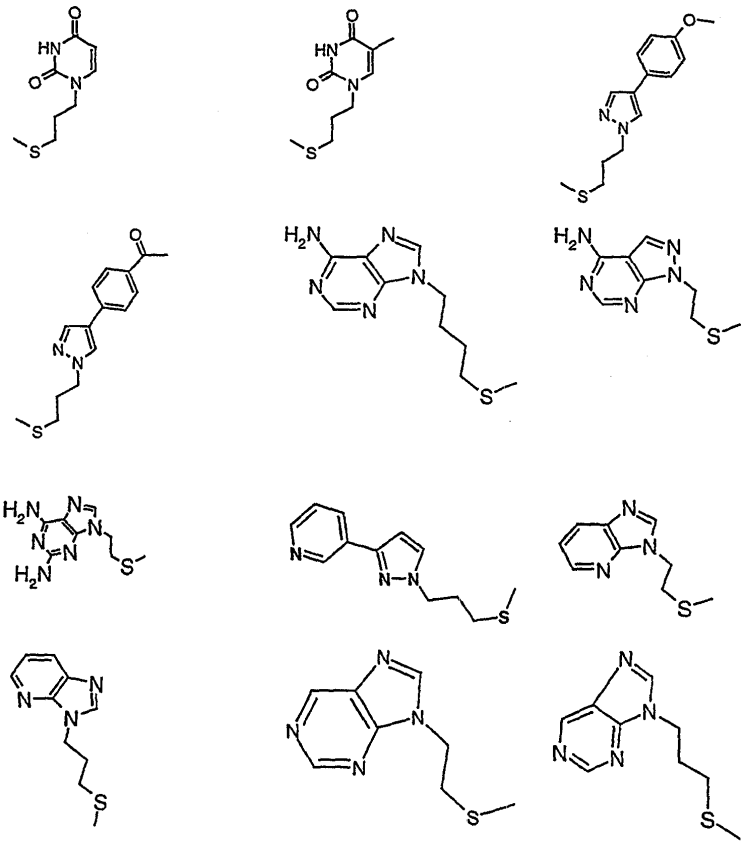




CH3S-

















CN-

H-



기들 중 하나인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R^1이



기들 중 하나인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[3-[6-아미노-9H-푸린-9-일]에틸]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-3-[[2-[3-(3-피리디닐)-1H-피라졸-1-일]에틸]티오]-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 9.

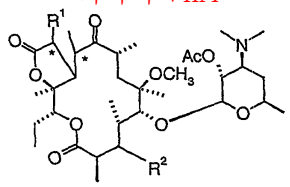
제 1 항에 있어서,

(3S, 3aR, 4R, 6R, 8R, 9R, 10R, 12R, 15R, 15aS)-3-[[2-[6-아미노-9H-푸린-9-일]프로필]티오]-15-에틸옥타하이드로-8-메톡시-4,6,8,10,12,15a-헥사메틸-9-[[3,4,6-트리데옥시-3-(디메틸아미노)-β-D-크실로-헥소피라노실]옥시]-2H-푸로 [2,3-c] 옥사사이클로테트라데신-2,5,11,13(3H,6H,12H)-테트론인 매크롤라이드 항생물질.

청구항 10.

하기 화학식 VIIA의 매크롤라이드 항생물질:

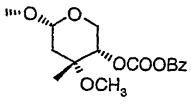
화학식 VIIA



상기 식에서,

R^1은 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

Ac는 아세틸이고;

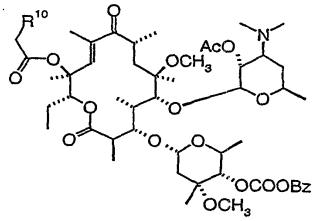
R^2는 옥소,  또는  (Bz는 벤질임)의 기이고;

*는 (R) 또는 (S) 형태의 키랄 중심을 표시한다.

청구항 11.

하기 화학식 IVA의 매크롤라이드 항생물질:

화학식 IVA



상기 식에서,

R^{10}은 수소이거나 제 1 항에서 정의한 R^1과 같고;

Ac는 아세틸이고;

Bz는 벤질이다.

청구항 12.

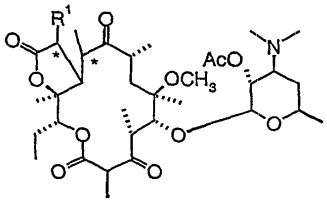
제 1 항 또는 제 2 항에 따른 매크롤라이드 항생물질 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 감염성 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제.

청구항 13.
삭제

청구항 14.

하기 화학식 VII의 화합물을 탈아실화하고, 필요한 경우, 수득된 화학식 I의 화합물을 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염 또는 생체내 분해가능한 에스테르로 전환시키는 것을 포함하는, 제 1 항에 따른 매크롤라이드 항생물질의 제조방법:

화학식 VII



상기 식에서,

R^1은 제 1 항에서 정의한 바와 같고;

Ac는 아세틸이고;

*는 (R) 또는 (S) 형태의 키랄 중심을 표시한다.

청구항 15.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

제 14 항에 따른 방법 또는 이에 상응하는 자명한 화학적 방법에 의해 제조된 매크롤라이드 항생물질.

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제