

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4040877号
(P4040877)

(45) 発行日 平成20年1月30日 (2008. 1. 30)

(24) 登録日 平成19年11月16日 (2007. 11. 16)

(51) Int.Cl.

C07H 17/08 (2006.01)

F I

C07H 17/08

B

請求項の数 9 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2001-540103 (P2001-540103)
 (86) (22) 出願日 平成12年11月23日 (2000. 11. 23)
 (65) 公表番号 特表2003-514915 (P2003-514915A)
 (43) 公表日 平成15年4月22日 (2003. 4. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2000/001349
 (87) 国際公開番号 W02001/038340
 (87) 国際公開日 平成13年5月31日 (2001. 5. 31)
 審査請求日 平成14年5月22日 (2002. 5. 22)
 (31) 優先権主張番号 1999/52371
 (32) 優先日 平成11年11月24日 (1999. 11. 24)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 599139534
 ハンミ ファーム. シーオー. , エル
 ティーディー.
 大韓民国 キョンギド ファソンガン パ
 ルタンミョン ハゾリ 893-5
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 篠
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100096079
 弁理士 大角 美佐子

最終頁に続く

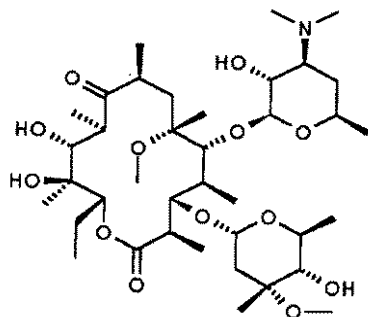
(54) 【発明の名称】 クラリスロマイシンの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式 (I) :

【化 1】

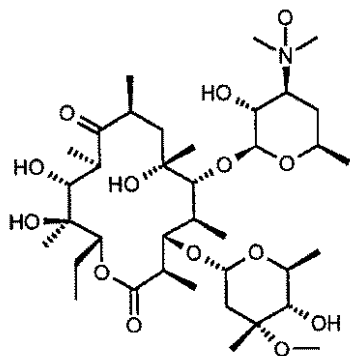


(I)

のクラリスロマイシンの製造方法であって、

(a) エリスロマイシン A から下記一般式 (II) :

【化 2】

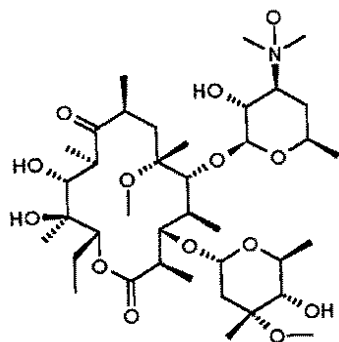


(I I)

のエリスロマイシン A - N - オキシドを生成する工程；

(b) 前記工程 (a) で得た一般式 (I I) のエリスロマイシン A - N - オキシドをメチル化剤と反応させて下記一般式 (I I I)：

【化 3】



(I I I)

の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドを生成する工程；

(c) 前記工程 (b) で得た一般式 (I I I) の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドを還元剤と反応させてクラリスロマイシンを生成する工程を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記工程 (b) が、塩基の存在下、 - 15 ~ 40 の有機溶媒中で行われる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記メチル化剤が、臭化メチル、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、p - トルエンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸メチルおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 4】

前記メチル化剤が、エリスロマイシン A - N - オキシド 1 当量に対して 1 ~ 3 当量で用いられる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記有機溶媒が N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチル - 2 - ピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N, N, N', N', N', N' - ヘキサメチルホスホルアミド、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン、1, 2 - ジエトキシエタン、2 - メトキシエチルエーテル、2 - エトキシエチルエーテル、1, 2 - ビス(2 - メトキシエトキシ)エタン、テトラエチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、アセトニトリル、またはこれらの混合物である、請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 6】

10

20

30

40

50

前記塩基がアルカリ金属水素化物、水酸化物、アルコキシドおよびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 2 記載の方法。

【請求項 7】

前記塩基がエリスロマイシン A - N - オキシド 1 当量に対して 0.9 ~ 2 当量で用いられる、請求項 2 に記載の製造方法。

【請求項 8】

前記還元剤が、水素化触媒存在下の水素；水酸化カリウムとニッケル - アルミニウム合金(Ni - Al alloy)の組合せ；ギ酸または酢酸存在下の金属亜鉛；テルル化水素ナトリウム(NaTeH)；ヨウ化サマリウム(SmI₂)；塩化第一スズ(SnCl₂)；ヘキサブチルジチン(Bu₃SnSnBu₃)；シクロヘキセンと四酸化オスミウム(OsO₄)；硫酸鉄(II)；亜硫酸水素ナトリウム(NaHSO₃)；亜硫酸ナトリウム(Na₂SO₃)；チオ硫酸ナトリウム(Na₂S₂O₃)；ハイドロサルファイトナトリウム(Na₂S₂O₄)；ピロ硫酸ナトリウム(Na₂S₂O₅)；チオン酸ナトリウム(Na₂S₂O₆)；亜硫酸水素カリウム(KHSO₃)；チオ硫酸ナトリウム(K₂S₂O₃)；ピロ硫酸カリウム(K₂S₂O₅)；およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

前記還元剤が、塩化第一スズ(SnCl₂)、ヘキサブチルジチン(Bu₃SnSnBu₃)、水酸化カリウムとニッケル - アルミニウム合金の組合せ、またはラネー - ニッケルまたは酸化白金(PtO₂)触媒下の水素である、請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、エリスロマイシン A - N - オキシドを用いてクラリスロマイシンを製造する方法およびこの方法で製造される新規中間体に関する。

【0002】

背景技術

クラリスロマイシン(6 - O - メチルエリスロマイシン A)はグラム陽性菌、一部のグラム陰性菌、嫌気性バクテリア、マイコプラズマ(Mycoplasma)、クラミアジア(Chlamidia)、およびヘリコバクターピロリ(Helicobacter pylori)等に対して優れた抗菌力を示す半合成マクロライド抗生物質である。

【0003】

クラリスロマイシンはエリスロマイシン A の 6 - ヒドロキシ基をメチル化することによって製造できる。しかし、エリスロマイシン A は 6 - ヒドロキシ基以外にも 4 つの反応性ヒドロキシ基をさらに有しているだけでなく、メチル化反応中に 4 級化され得るジメチルアミノ基を有しているため、6 - ヒドロキシ基を選択的にメチル化するのは容易でない。

【0004】

このような問題を解決するために、種々のクラリスロマイシンの製造方法が開発された。

【0005】

例えば、中間体としてエリスロマイシン A - 9 - オキシム誘導体を用いてクラリスロマイシンを製造する方法が知られている(ヨーロッパ特許第 0,158,467 号、第 0,195,960 号、第 0,269,938 号、第 0,272,110 号、および国際公開特許 WO 97/36912 及び WO 97/36913)。この方法による収率は割合よいが、オキシム化、オキシム基保護、オキシム保護基除去、および脱オキシム化を含む複雑な反応工程が必要なので生産性が低い。

【0006】

一方、ヨーロッパ特許第 0,147,062 号、および第 0,177,696 号にはクラリスロマイシンを製造する一般的な方法が開示されている。ヨーロッパ特許第 0,147,062 号に開示された方法は、エリスロマイシン A の 2 - ヒドロキシ基およびアミノ基をベンジルオキシカルボニル基で保護する工程；6 - ヒドロキシ基をメチル化する工程；2 つのベンジルオキシカルボニル保護基を除去する方法及びアミノ基をメチル化してクラリスロマイシンを得る工程からなる。しかし、この方法は、カラムクロマトグラフィー分離を

10

20

30

40

50

用いるが、これは大量生産に不適切であるだけでなく、収率が13.1～18.5%と低く、過剰量のベンジルオキシカルボニルクロライドを用いなければならないという問題がある。

【0007】

従って、改善されたクラリスロマイシンの製造方法の開発が要求されている。

【0008】

発明の開示

従って、本発明は、クラリスロマイシンの製造方法を提供することを目的とする。

【0009】

本発明の他の目的は、本発明の製造方法で製造される新規中間体を提供することである。

10

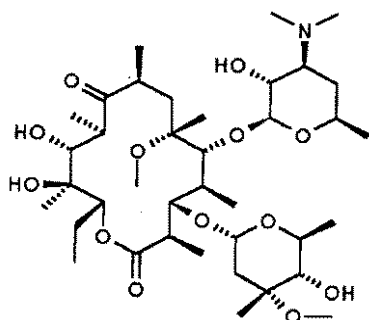
【0010】

本発明の一実施形態によれば、

(a) 下記一般式(II)のエリスロマイシンA-N-オキシドをメチル化剤と反応させて下記一般式(III)の6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドを生成する工程；

(b) 前記工程(a)で生成した6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドを還元剤で処理してクラリスロマイシンを得る工程を含む、下記一般式(I)のクラリスロマイシンの製造方法が提供される：

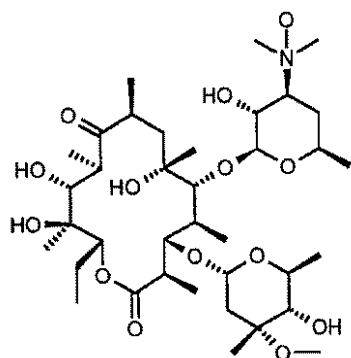
【化5】



(I)

20

【化6】

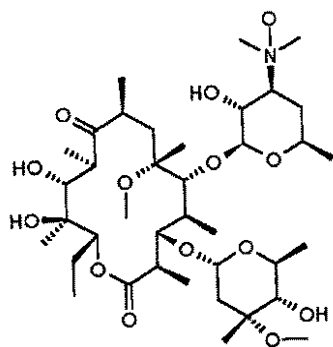


(II)

30

【化7】

40



(III)

【 0 0 1 1 】

本発明の他の実施形態によれば、一般式(III)の6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドが提供される。

【 0 0 1 2 】

発明を実施するための最良の形態

一般式(I)の化合物はエリスロマイシンA-N-オキシドから次のようにして製造できる：

【 0 0 1 3 】

工程(a)

公知の方法[E.H.Flynn等,J.Am.Chem.Soc.,76,3121(1954)及び,P.H.JonesとE.K.Rowley,J.Org.Chem.,33,665(1968)]に従ってエリスロマイシンAから98%以上の収率で製造された前記一般式(II)のエリスロマイシンA-N-オキシドを、塩基の存在下、有機溶媒中でメチル化剤と反応させて一般式(III)の6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドを生成させる。

【 0 0 1 4 】

本発明に用いられるメチル化剤の例としては、臭化メチル、ヨウ化メチル、硫酸ジメチル、p-トルエンスルホン酸メチル、メタンスルホン酸メチルおよびこれらの混合物が挙げられる。メチル化剤は一般式(II)のエリスロマイシンA-N-オキシドに対して1~3当量で用いられる。

【 0 0 1 5 】

また、メチル化反応に用いられる溶媒としてはN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、N,N,N',N',N'',N'''-ヘキサメチルホスホルアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、2-メトキシエチルエーテル、2-エトキシエチルエーテル、1,2-ビス(2-メトキシエトキシ)エタン、テトラエチレングリコールジメチルエーテル、アセトン、アセトニトリルおよびこれらの混合物が用いられる。

【 0 0 1 6 】

また、この反応には、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、およびカリウム-t-ブトキシド等のようなアルカリ金属水素化物、水酸化物、およびアルコキシドからなる群から選択される塩基が用いられる。塩基は一般式(II)のエリスロマイシンA-N-オキシドに対して0.9~2当量で用いられる。メチル化反応は-15~40℃、好ましくは0~室温で行う。

【 0 0 1 7 】

メチル化反応が終了した後、生成混合物に水を加えてクロロホルムで抽出する。抽出液を濃縮し、残留物にアセトンを加えた後、攪拌して副産物を沈殿させる。反応混合物をろ過して副産物を除去し、ろ液を濃縮して6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドの粗生成物を得る(収率：67~73%、純度：50~57%)。

【 0 0 1 8 】

6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの粗生成物を下記工程 (b) において出発物質として直接使用してもよく、または、酢酸エチルから再結晶化して得た 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド (純度: 83 ~ 88 %、収率: 40 ~ 44 %) の結晶をクロロホルムでさらに再結晶化した純度 95 % 以上の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドを使用し得る。

【0019】

工程 (b)

工程 (a) で得られた 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドを、有機溶媒中で還元剤と反応させて、一般式 (I) のクラリスロマイシンを製造する。

【0020】

本発明に好適に用いられ得る還元剤の例としては、パラジウム (Pd)、ラネー - ニッケル (Raney - Nickel)、または酸化白金 (PtO_2) のような水素化触媒存在下の水素；水酸化カリウムとニッケル - アルミニウム合金 (Ni - Al alloy) の組合せ；ギ酸、または酢酸存在下の金属亜鉛；テルル化水素ナトリウム (NaTeH)；ヨウ化サマリウム (SmI_2)；塩化第一スズ (SnCl_2)；ヘキサブチルジチン ($\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$)；シクロヘキセンと四酸化オスミウム (OsO_4)；および硫酸第一鉄が挙げられ、好ましくは塩化第一スズ (SnCl_2)、ヘキサブチルジチン ($\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$)、水酸化カリウムとニッケル - アルミニウム合金の組合せ、およびラネー - ニッケルまたは酸化白金 (PtO_2) 触媒存在下の水素が用いられる。

【0021】

還元剤として塩化第一スズを用いる場合、溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、1,2 - ジメトキシエタン、ジクロロメタン、クロロホルムおよびこれらの混合物が用いられる。この時、塩化第一スズは一般式 (III) の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド

1 モル当量に対して 1 ~ 3 モル当量の量で用いられ、反応は 0 ~ 溶媒の沸点の温度、好ましくは 10 ~ 45 の温度で行う。反応完了後、(1) 反応混合物をトリエチルアミンのような塩基で中和した後、水を加えて有機溶媒で抽出するか、(2) 反応混合物に水を加え、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム水溶液、およびアンモニア水のような塩基で中和した後、有機溶媒で抽出してクラリスロマイシンを得る。

【0022】

還元剤としてヘキサブチルジチンを用いる場合、溶媒として酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、テトラヒドロフラン、1,2 - ジメトキシエタン、およびこれらの混合物が用いられる。ヘキサブチルジチンは、一般式 (III) の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド 1 モル当量に対して 1 ~ 3 モル当量の量で用いられ、反応は室温ないし溶媒の沸点の温度で行ってもよい。

【0023】

ニッケル - アルミニウム合金を水酸化カリウムと共に還元剤として用いる場合、反応溶媒としてメタノールまたはエタノール等の低級アルコールと水の混合溶媒を用いる。この時、ニッケル - アルミニウム合金および水酸化カリウムは一般式 (III) の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド 1 モル当量に対して 0.5 ~ 3 g および 2 ~ 20 モルの量で用いられる。反応は室温ないし溶媒の沸点の温度で行う。

【0024】

工程 (b) の反応を行うために触媒的な水素化反応を行う場合には、低級アルコールまたは水と低級アルコールの混合物を溶媒として使用してもよく、ラネー - ニッケルのような水素化触媒を水素雰囲気下で室温ないし溶媒の沸点の温度で使用する。

【0025】

工程 (b) の反応は亜硫酸水素ナトリウム (NaHSO_3)、亜硫酸ナトリウム (Na_2SO_3)、チオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)、ハイドロサルファイトナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)、ピロ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$)、チオン酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_6$)、亜硫酸水素カリウム、チオ硫酸ナトリウム ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_3$)、およびピロ硫酸カリウム ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$) のような無機還元剤を用いて行ってもよい。反応は、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールのような低級アルコールと水の

10

20

30

40

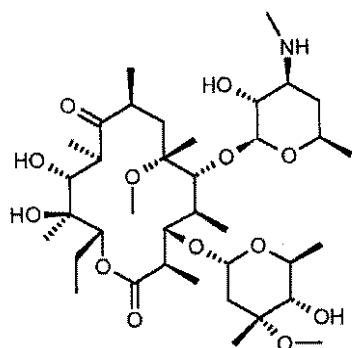
50

混合溶媒中で 0 ないし用いられる溶媒の沸点の温度で行ってもよい。還元剤は一般式(I II)の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドに対して 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 4 当量の量で用いられる。

【0026】

還元剤として硫黄酸化物を用いて工程(b)の反応を行うと、一般式(I)のクラリスロマイシンの以外にも一般式(IV)の 3' - N - デスメチル - 6 - O - メチルエリスロマイシン A が副産物として生成し得る。その場合には、通常の方法[Eschweiler & Clarke, Org. React., 5,290(1945)]に従って、ギ酸とホルムアルデヒドを用いて副産物の第 2 級アミン基をメチル化してクラリスロマイシンに転換できる。

【化 8】



(IV)

【0027】

実施例

下記参考例および実施例は、本発明をさらに詳しく説明するためのものであり、本発明の範囲を限定しない。本発明で用いられる実験方法は特に説明がない限り、下記参考例および実施例によって実施できる。

【0028】

また、固体混合物中の固体、液体中の液体および液体中の固体含量の百分率は、特に断らない限り、各々 wt/wt、vol / vol および wt / vol に基づく。

【0029】

参考例：エリスロマイシン A - N - オキシドの製造

公知の方法[E.H.Flynn等,J.Am.Chem.Soc., 76,3121(1954)及び、P.H.Jones等,J.Org.Chem., 33, 665(1968)]と同様に、エリスロマイシン A 220.2 g (0.3 mol) をメタノール 1,500 ml と水 1,000 ml の混合溶媒に溶解した後、15 ~ 20 で 35% の過酸化水素水 79 ml (0.9 mol) をこの溶液に滴加し、室温で 20 時間攪拌した。反応液を 1 / 2 容量に減圧濃縮し、1,000 ml 及び 500 ml の量のクロロホルムで 2 回抽出した。抽出液を合わせて塩水で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧下で濃縮して泡状の残留物を得た。残留物にアセトン 1,000 ml を加えて室温で 3 時間攪拌した。生成した結晶をろ過し、45 で一晩乾燥してエリスロマイシン A - N - オキシド 220 g (収率 98%) を得た。

【0030】

融点：218 ~ 221 (文献値 222 ~ 224)

^1H -NMR(CDCl_3 , ppm) : δ 5.00(dd, 1H, 13 - H), 4.86(d, 1H, 1'' - H), 4.50(d, 1H, 1' - H), 3.34(s, 3H, クラジノース - OCH_3), 3.17(d, 6H, デソサミン - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.43(s, 3H, 18 - H), 0.82(t, 3H, 15 - H).

MS (m/z) : ESI 750[M+1] $^+$

【0031】

実施例 1：6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの製造

前記参考例で得られたエリスロマイシン A - N - オキシド 75.0 g (0.1 mol) をジメチルスルホキシド 450 ml とテトラヒドロフラン 450 ml の混合溶媒に懸濁させた後、5

10

20

30

40

50

に冷却した。これにヨードメタン 8.1 ml および純度 85 % の粉末状の水酸化カリウム 7.26 g を加えた後、1 時間攪拌した。反応溶液に水 1,000 ml を加え、1,000 ml および 500 ml の量のクロロホルムで 2 回抽出した。抽出液を合わせて水 500 ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧下で濃縮した。泡状の残留物にアセトン 500 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応物をろ過して沈殿した副産物を除去した。ろ液を減圧下で濃縮して 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド粗生成物 52.7 g (純度約 57 %) を得た。

【0032】

粗生成物に酢酸エチル 300 ml を加え、攪拌して結晶を得た後、生成した結晶をろ過し、45 ° で一晩乾燥して 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド結晶性粉末 30.3 g (純度約 88 %) を得た。

【0033】

この結晶性粉末をクロロホルムで再結晶して純粋な標題化合物 20.1 g (収率 27 %、純度 95 % 以上) を得た。

【0034】

融点：204 ~ 207

IR (KBr, cm^{-1}) : 3446, 2972, 2938, 1733, 1693, 1462, 1379, 1169, 1111, 1079.

^1H -NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 5.06 (dd, 1H, 13-H), 4.93 (d, 1H, 1''-H), 4.55 (d, 1H, 1'-H), 4.02 (dq, 1H, 5''-H), 3.76 (d, 1H, 11-H), 3.73 (dd, 1H, 3-H), 3.70 (d, 1H, 5-H), 3.65 (ddq, 1H, 5'-H), 3.38 (s, 3H, 3''-OCH₃), 3.19 (d, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 3.05 (s, 3H, 6-OCH₃), 2.91 (dq, 1H, 2-H), 2.59 (ddq, 1H, 8-H), 1.41 (s, 3H, 18-H), 1.12 (s, 3H, 6-CH₃), 0.83 (t, 3H, 14-CH₃).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , ppm) : δ 221.4 (C1=O), 176.2 (C9=O), 102.9 (C1'), 96.5 (C1''), 81.6 (C5), 79.0 (C6), 78.7 (C3), 78.2 (C4''), 77.6 (C3'), 77.0 (C13), 76.7 (C2'), 74.7 (C12), 73.1 (C3''), 69.5 (C11), 67.4 (C5'), 66.3 (C5''), 59.1 (C8'), 52.8 (C7'), 51.0 (C22), 50.1 (C8''), 45.7 (C8), 45.4 (C2), 39.7 (C7), 39.6 (C4), 37.7 (C10), 35.3 (C2''), 32.0 (C4'), 22.0 (C6'), 21.7 (C7''), 21.4 (C14), 20.2 (C18), 19.1 (C6''), 18.4 (C19), 16.4 (C21), 16.3 (C16), 12.7 (C20), 11.0 (C15), 9.4 (C17).

MS (m/z) : ESI 764[M+1]⁺.

【0035】

実施例 2 : 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの製造

前記参考例で得られたエリスロマイシン A - N - オキシド 75.0 g (0.1 mol) をジメチルスルホキシド 450 ml とテトラヒドロフラン 450 ml の混合溶媒に懸濁させた後、5 に冷却した。これにヨードメタン 8.1 ml および純度 85 % の粉末状の水酸化カリウム 7.26 g を加えた後、同温度で 1.5 時間攪拌した。反応溶液に水 1,000 ml を加え、1,000 ml および 500 ml の量のクロロホルムで 2 回抽出した。抽出液を合わせて水 500 ml で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧下で濃縮して泡状の残留物を得た。残留物にアセトン 500 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応物をろ過して沈殿した副産物を除去した。ろ液を減圧下で濃縮して 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド粗生成物 50.4 g (純度約 55 %) を得た。

【0036】

実施例 3 : 還元剤として塩化第一スズを用いたクラリスロマイシンの製造

実施例 1 で製造した 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシド 3.82 g (5 mmol) をイソプロパノール 30 ml に懸濁させた後、塩化第一スズ二水化物 2.26 g (2.0 mmol) を加え、30 ~ 40 ° で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して白色粉末のクラリスロマイシン 3.60 g (収率 96 %) を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

融点：220～223（文献値222～225）。

¹H-NMR (CDCl₃, ppm) : δ5.06(dd, 1H, 13-H), 4.92(d, 1H, 1''-H), 4.44(d, 1H, 1'-H), 4.02(dq, 1H, 5''-H), 3.78(dd, 1H, 3-H), 3.77(d, 1H, 11-H), 3.67(d, 1H, 5-H), 3.57(ddq, 1H, 5'-H), 3.33(s, 3H, 3''-OCH₃), 3.20(dd, 1H, 2'-H), 3.07～2.95(m, 2H, 10-H及び4''-H), 3.03(s, 3H, 6-OCH₃), 2.87(dq, 1H, 2-H), 2.58(ddq, 1H, 8-H), 2.40(ddd, 1H, 3'-H), 2.37(d, 1H, 2''-Heq), 2.28(s, 6H, 3'-N(CH₃)₂), 2.00～1.80(m, 3H, 4-Hおよび7-H₂), 1.41(s, 3H, 18-H), 1.13(s, 3H, 6-CH₃), 0.85(t, 3H, 14-CH₃).

【 0 0 3 8 】

実施例4：還元剤としてヘキサブチルジチンを用いたクラリスロマイシンの製造

実施例1で製造した6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシド3.82g(5mmol)をテトラヒドロフラン50mlに懸濁させた後、ヘキサブチルジチン5.6ml(2.2mmol)を加え、24時間還流した。溶媒を減圧濃縮し、残留物にイソプロピルエーテルとヘキサンを加えて、生成した結晶をろ過し、ヘキサンで洗浄して白色粉末のクラリスロマイシン3.55g(収率95%)を得た。

【 0 0 3 9 】

実施例5：還元剤としてニッケル-アルミニウムの合金粉末を用いたクラリスロマイシンの製造

実施例1で製造した6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシド3.82g(5mmol)をメタノール100mlと1N水酸化カリウム溶液50mlの混合液に懸濁させた。35～40℃を維持しながらニッケル-アルミニウムの合金粉末約5gを30分にわたって少しずつ加えた後、3時間攪拌させた。反応液をメタノールで希釈した後、セライトパッドに通してろ過して固体を除去した。ろ液を減圧濃縮してメタノールを除去し、残留物を水で希釈した。生成した結晶をろ過し、水で洗浄した後、乾燥して白色粉末のクラリスロマイシン3.44g(収率92%)を得た。

【 0 0 4 0 】

実施例6：ラネー-ニッケルを用いたクラリスロマイシンの製造

実施例1で製造した6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシド3.82g(5mmol)をエタノール100mlに懸濁させた。W4等級のラネー-ニッケル0.25を加えた後、水素雰囲気の下、40～50℃で3時間攪拌させた。50℃以上でセライトパッドに通してろ過して触媒残渣を除去した。ろ液を約30mlに減圧濃縮してから室温に冷却した。生成した結晶をろ過し、乾燥させて白色結晶のクラリスロマイシン3.44g(収率92%)を得た。

【 0 0 4 1 】

実施例7：還元剤として亜硫酸水素ナトリウムを用いたクラリスロマイシンの製造

実施例1で製造した6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシド3.82g(5mmol)をエタノール15mlと水15mlの混合溶媒に懸濁させた後、亜硫酸水素ナトリウム1.05g(10mmol)を加え、室温で1時間攪拌させた。反応液を濃縮し、これに水を加えた後、10%の炭酸ナトリウム水溶液で溶液のpHを10に調整した。反応液を酢酸エチルで3回抽出した後、有機層を合わせて水と塩水で洗浄してから無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧除去してから残った残留物をエタノール20mlに溶かし、ギ酸0.55mlと35%のホルムアルデヒド溶液0.8mlを加えた後、2時間還流した。混合物を1/2容量に濃縮し、水20mlを加えた後、10%の炭酸ナトリウム溶液を用いて溶液のpHを11に調整して白色粉末のクラリスロマイシン3.44g(収率92%)を得た。

【 0 0 4 2 】

実施例8：クラリスロマイシンの製造

参考例で製造したエリスロマイシンA-N-オキシド75.0g(0.1mol)を用いて前記実施例1の手順を繰り返して、6-O-メチルエリスロマイシンA-N-オキシドの粗生成物54.0g(純度約54%)を得た。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 3 】

6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの粗生成物 5 4 . 0 g をジクロロメタン 4 0 0 ml に溶解し、塩化第一スズ二水化物 3 2 . 6 g (1 4 4 mmol) を加えた後、室温で 1 . 5 時間攪拌させた。反応液に 1 0 % の炭酸ナトリウム水溶液 3 0 0 ml を加え、減圧下でジクロロメタンを除いた。残留物を酢酸エチル 4 0 0 ml 及び 2 0 0 ml で順次抽出し、有機層を合わせて水 3 0 0 ml で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧で除いた後、残留物にエタノール 1 0 0 ml を加え、3 0 分間還流させ、室温で 3 時間攪拌した。生成した固体を集め、乾燥し白色結晶のクラリスロマイシン 2 4 . 0 g (収率 3 2 %) を得た。

【 0 0 4 4 】

10

実施例 9 : クラリスロマイシンの製造

参考例で製造したエリスロマイシン A - N - オキシド 7 5 . 0 g (0 . 1 mol) を用いて前記実施例 1 の手順を繰り返して 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの結晶性粉末 3 3 . 2 g (純度約 8 5 %) を得た。

【 0 0 4 5 】

純度 8 5 % の 6 - O - メチルエリスロマイシン A - N - オキシドの結晶性粉末 3 3 . 2 g をエタノール 7 0 ml と水 7 0 ml の混合溶媒に溶かした後、亜硫酸水素ナトリウム 6 . 5 2 g (6 2 . 6 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を少容量に濃縮し、水を加え、1 0 % の炭酸ナトリウム水溶液で溶液の pH を 1 0 に調整した。反応混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を水と塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下で除いてから残留物をエタノール 8 0 ml に溶解した。エタノール溶液にギ酸 5 . 0 ml と 3 5 % のホルムアルデヒド溶液 7 . 1 ml を加えた後、2 時間還流させた。反応液に水 2 0 0 ml を加えた後、濃縮アンモニア水で溶液の pH を 1 1 に調整し、室温に冷却した。生成した固体をろ過し、乾燥して白色粉末のクラリスロマイシン 2 2 . 5 g (収率 3 0 %) を得た。

20

【 0 0 4 6 】

本発明を前記具体的な実施態様と関連させて記述したが、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内で、当分野の熟練者が本発明を多様に変形および変化させ得ることは自明である。

フロントページの続き

- (72)発明者 スー・クウェヒュン
大韓民国 4 6 7 - 1 1 0 キョンキド、イチョンシ、ジョンボドン・ナンバー 2 4 4 - 3 番、デウ 2
チャ・アパートメント 2 0 5 - 1 3 0 1
- (72)発明者 ソン・ミラ
大韓民国 4 4 9 - 8 4 0 キョンキド、ヨンインシ、スジオブ、ボンドゥクチョンリ・ナンバー 2 0
1
- (72)発明者 キム・ナムドゥ
大韓民国 4 4 7 - 2 9 0 キョンキド、オサンシ、スチョンドン・ナンバー 2 0 2 番
- (72)発明者 リー・グワンスン
大韓民国 1 3 8 - 1 6 0 ソウル、ソンバグ、カラクドン、コクドン・アパートメント 2 - 8 0 6

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開昭 6 0 - 2 1 4 7 9 6 (J P , A)
国際公開第 9 8 / 0 3 5 9 7 6 (W O , A 1)
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 1 9 9 7 年 , 7 , 9 , p1203-1206
Tetrahedron Letters , 1 9 9 6 年 , 37 , 6 , p787-790

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07H 17/08
CA(STN)
REGISTRY(STN)
CASREACT(STN)