

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07F 7/10	(45) 공고일자 1999년 06월 15일 (11) 등록번호 10-0203729 (24) 등록일자 1999년 03월 24일
(21) 출원번호 10-1991-0013459 (22) 출원일자 1991년 08월 03일	(65) 공개번호 특 1992-0004403 (43) 공개일자 1992년 03월 27일
(30) 우선권주장 90-219519 1990년 08월 20일 일본(JP) (73) 특허권자 가네가후치 가가쿠고교 가부시키가이샤 후루타 다케시 일본 오사카후 오사카시 기타구 나가노시마 3-2-4 (72) 발명자 야마시타 가쓰지 일본국 효고현 고베시 스마구타 가꾸란다이 8조메 14-10 야마네 다케히코 일본국 효고현 아까시시 오오아까시 죠2-5-1-1121 고가데루요시 일본국 효고현 다카사고시 다카사고죠 오끼하마 쪽2-63 하시즈메다꾸지 일본국 효고현 다카사고시 다카사고죠 오끼하마 쪽2-63 (74) 대리인 김창세, 장성구	

심사관 : 김지수

(54) 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 유도체

요약

본 발명은 항균제로서 유용한 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 유도체의 합성시 중간체로 유용한 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 및 그의 합성방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 중간체로 사용하는 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 유도체 및 그의 합성방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제로서 유용한 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 유도체를 제조하는 데 중간체로 유용한 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 중간체로서 사용하는 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 유도체 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

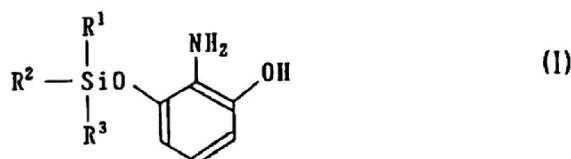
3'-히드록시-5'-치환된 벤즈옥사지노리파마이신 유도체는 일본국 특허원 제 239676/1989호 및 239677/1989호에 개시되어 있는 바와 같이 항균제로서 유용하다는 것이 알려져 있다. 그러나, 그의 합성 중간체인 3'-히드록시벤즈옥사지노리파마이신은 일본국 공개특허 제 (소)63-183587호에 개시되어 있는 바와 같이 부원료인 2-아미노레조르시놀을 다양으로 사용했음에도 불구하고, 리파마이신 S로부터의 합성 수율은 10%에 미치지 못하는 것으로 그 합성수율이 저조한점이 문제였다.

이에, 상기한 문제점을 해결하고자 예의 연구한 결과, 중간체로 사용했던 3'-히드록시벤즈옥사지노리파마이신 대신에 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 사용함으로써, 항균제로서 치료 효과가 뛰어남에도 불구하고 이제까지 합성이 곤란했던 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신을 고수율로, 또한 효율적으로 합성할 수 있음을 알게 되어 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 합성시 중간체로서 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 사용하는데 목적이 있다.

본 발명의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 하기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실

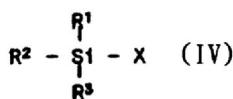
릴옥시-2-아미노 페놀과 리파마이신 S를 반응시킴으로써 합성한다:



상기식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 아릴기 또는 아르알킬기를 나타낸다.

본 명세서에서, R^1 , R^2 및 R^3 로 표시되는 탄소수 1 내지 6의 알킬기의 예로서는, 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 2급-부틸기, 3급-부틸기, 아밀기, 이소아밀기, 3급-아밀기, 헥실기 등을 들수가 있다. 또한, 아릴기의 예로서는, 페닐기, 톨릴기 등을 들수가 있다. 또한 아르알킬기의 예로서는, 벤질기, 펜에틸기 등을 들수가 있다.

본 발명의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신의 합성에 사용되는 상기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노 페놀은 다음과 같이 합성할 수 있다:



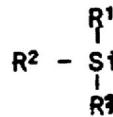
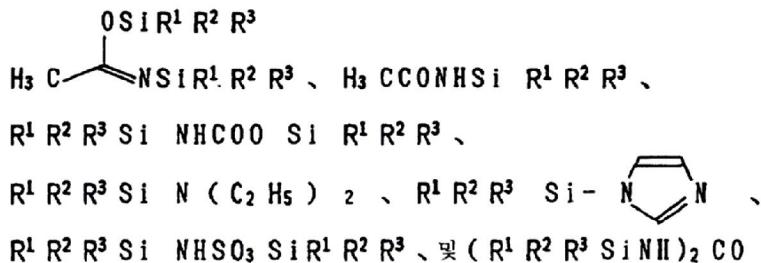
(1) 2-아미노레조르시놀과 일반식
(여기에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 상기한 바와 같고, X는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, $OCIO_3$ 및 OSO_2-CF_3 를 나타낸다)의 화합물을 염기존재하여 또는 부재하에서 반응시킴으로써 합성할 수 있다.

여기서 사용할 수 있는 염기의 예로서는, 이미다졸, 피리딘, 피콜린, 디메틸아닐린, 트리에틸아민, 피페라진, 모풀린, 피롤리딘등의 2급 또는 3급 유기염기를 들수 있다. 마찬가지로 사용할 수 있는 무기염기의 예로서는, 수산화나트륨, 수산화칼륨등의 알카리금속 수산화물; 수산화칼슘, 수산화바륨 등의 알카리토금속 수산화물; 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화 칼슘 등의 알카리금속 또는 일카리토금속 수소화물; 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨등의 알카리금속 탄산수소염; 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 알카리금속 탄산염등을 들수가 있다.

또한, 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨등의 유기산 알카리 금속염도 염기로서 사용할 수 있지만, 피페라진, 트리에틸 아민등의 유기염기를 사용하는 것이 바람직하며. 이때 최상의 결과가 수득된다.

반응 용매의 예로서는 에틸 아세테이트, 부틸아세테이트등의 에스테르류; N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세틸아미드, 1,1,3,3-테트라메틸우레아, 디메틸су 폭사이드등의 비양자성 극성용매; 디에톡시에탄, 디에톡시에탄등의 에테르류; 및 아세토니트릴을 사용할 수 있지만, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드등의 비양자성 극성용매를 사용하는 바람직하며, 이때 최상의 결과가 수득된다.

반응온도는 용매의 응고점까지 선택할 수 있지만, 통상적으로는 가능한 한 낮은 온도, 바람직하게는 -10°C 이하이며, 이때 최상의 결과가 수득된다. 최적의 반응 시간은 사용되는 반응물, 용매 등에 따라 좌우되기 때문에, 고속 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피등으로 반응을 추적하여 결정해야 한다. 반응에 사용하는 반응물으로서는 상기 일반식(IV)의 화합물외에, 하기 일반식으로 표시되는 화합물등도 예로들 수 있다:



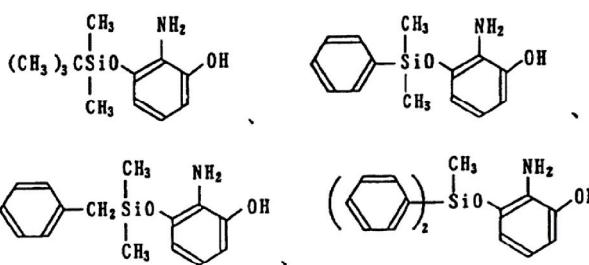
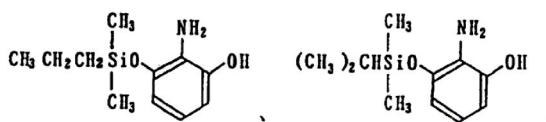
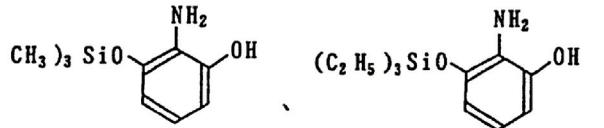
(상기식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 상기 정의한 바와 같고, R^1 , R^2 , R^3 , Si는 를 나타낸다.)

(2) 2-니트로로제르시놀과 상기 일반식(IV)의 화합물을 반응시켜, 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-니트로벤젠을 합성하고, 이어서 팔라듐 탄소를 사용하는 접촉환원 반응등에 의해 니트로기를 아미노기로 환원시킴으로써 합성할 수 있다.

2-니트로레조르시놀과 상기 일반식(IV)의 화합물과의 반응은 상기 방법(1)에서와 동일한 조건으로 실시할 수 있다. 또 상기 방법(1)에서 사용된 일반식(IV)의 화합물이외의 다른 반응물도 동일하게 사용할 수 있다.

3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-니트로벤젠에 존재하는 니트로기의 환원반응에는, 방향족 니트로기를 아미노기로 환원시키는데 사용할 수 있는 여러가지의 방법을 사용할 수 있다. 예를 들면, 라니니켈에 의한 환원, 금속아연에 의한 환원등을 들수가 있지만, 팔라듐 탄소, 산화백금, 탄산 스트론튬-팔라듐등을 촉매로하는 접촉 환원 방법에 의한 환원이 특히 바람직하다.

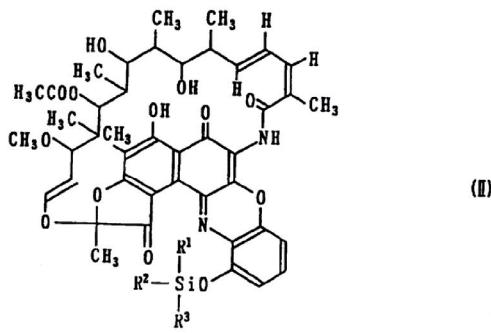
상기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀의 구체적인 예로서는



등을 들수가 있다.

상기 일반식(1)로 표시되는 본 발명의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀의 반응생성물로부터의 분리정제는 비교적 용이하며, 반응생성물로부터 반응 용매를 감압증류등으로 제거하고, 수득된 조생성물을 결정화, 칼럼 크로마토그래피 등으로 정제함으로써 목적 화합물을 수득할 수 있다.

상기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀과 리파마이신 S와의 반응에 의해, 하기 일반식(II)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 합성할 수 있다:



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 아릴기 또는 아르알킬기를 나타낸다.

상기 일반식 (II)의 본 발명의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 후술하는 바와 같이 항균제로서 유용한 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신의 합성에 유용한 중간체이다.

상기 일반식 (II)의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신의 합성은 다음과 같이 수행할 수 있다.

즉, 리파마이신 S와 상기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀을 벤젠, 툴루엔등의 용매에 용해시키고, 실온 내지 용매의 비등점의 온도로 교반하에 반응시켜 합성할 수 있다. 반응용매의 예로서는 벤젠, 툴루엔등의 방향족 탄화수소, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트등의 에스테르, 아세트산, 아세토니트릴 등을 들수가 있지만, 벤젠, 툴루엔등의 방향족 탄화수소가 바람직하며, 이때 최상의 결과가 수득된다.

반응온도는 통상 실온 내지 용매의 비등점의 온도를 선택할 수가 있지만, 반응속도와 원료 및 생성물의 열안정성을 고려하면 약 60°C에서 실시하는 것이 가장 바람직하다. 최적의 반응시간은 사용할 반응물, 용매등에 따라 좌우되므로, 고속액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피등으로 반응을 추적하여 결정해야 한다.

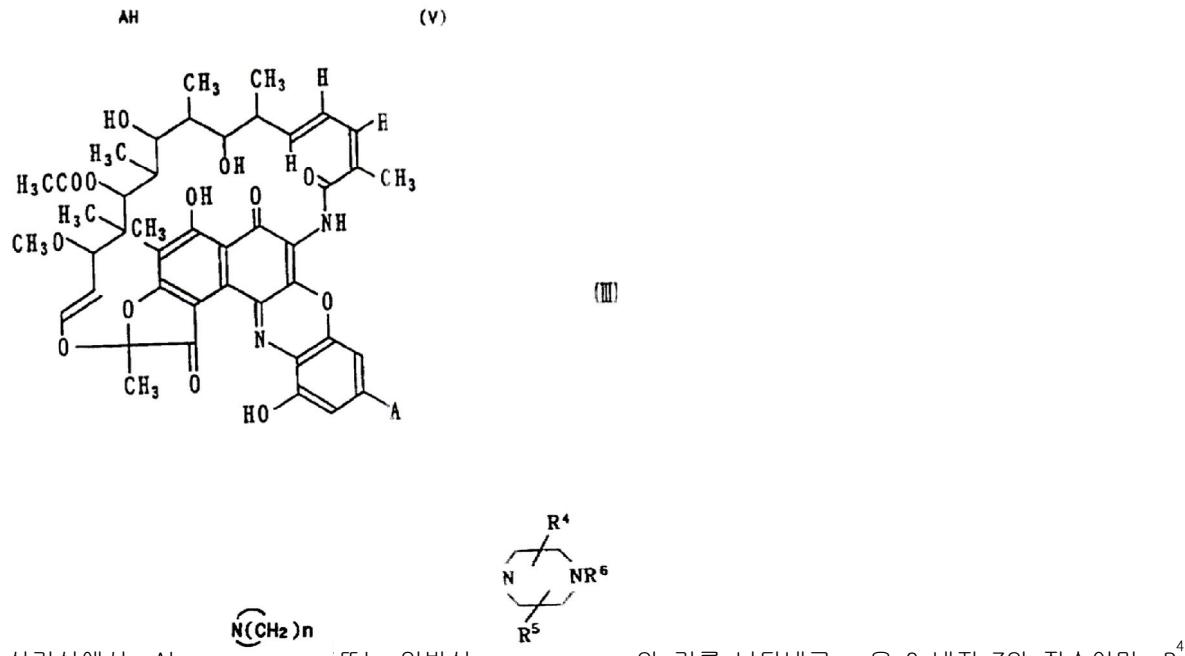
상기 일반식(II)의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 상기의 조건으로 합성되지만, 그때 리파마이신 S가 환원된 리파마이신 SV가 부산물로 얻어진다. 이 리파마이신 SV는 반응계에 이산화망간등의 산화제를 첨가하여, 산화에 의해 리파마이신 S로 전환시킬 수가 있다. 이 리파마이신 S를 단리(單離)하는 것이 아니라, 상기 일반식(I)의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노 페놀을 첨가하여 반응시킴으로써, 보다 높은 수율로 목적하는 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신을 수득할 수 있다. 리파마이신 SV의 산화에 사용하는 산화제의 예로서는, 공기, 산소, 과황산염, 페리시안화칼륨, 이산화망간, 이산화아연, 산화은, 산화제이구리, 아질산알킬, 과산화수소등을 들수 있지만, 이산화망간, 이산화아연, 산화은등이 바람직하며, 이때 최상의 결과가 수득된다. 상기 일반식(II)의 본 발명의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신의 반응생성물로부터의 분리는 비교적 용이하며, 반응생성물로부터 산화제등의 고형물을 여과에 의해 제거하고, 이어서 반응용매를 감압증류등으로 제거한 다음, 수득된 조생성물을 결정화, 칼럼 크로마토그래피등으로 정제하므로써 목적화합물을 수득할 수 있다.

상기 일반식(II)의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 테트라부틸암모늄 플루오라이드 등으로 처리하여 3' 위치의 알킬 또는 아릴실릴옥시기가 히드록시기로 치환된 3'-히드록시벤즈옥사지노리파마이신으로 전환시킬 수 있다. 반응용매의 예로서는, 메탄올, 에탄올 등의 알콜, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴 등을 들수가 있다.

실릴옥시 결합을 분해시키기 위한 시약의 예로서는, 상기의 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 외에, 테트라 부틸 암모늄 클로라이드와 불화 칼륨이 공존하는 시스템, 아세트산, 불화수소산 등을 들 수 있고, 실릴옥시결합을 분해시키는 여러가지의 방법을 사용할 수가 있다.

수득된 3'-히드록시벤즈옥사지노리파마이신이 항균제로서 유용한 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 합성의 중간체로서 유용하다는 것은 공지의 사실이다.

상기 일반식(II)의 본 발명의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신과 일반식(V)의 아민을 반응시켜, 하기 일반식(III)의 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신을 합성할 수 있다:



상기식에서, A는 또는 일반식 의 기를 나타내고, n은 3 내지 7의 정수이며, R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬기를 나타내고, R^6 은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타낸다. 즉, 상기 일반식(II)의 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신을 합성하는데 유용한 중간체이다.

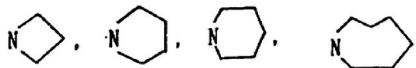
상기 일반식(II)의 3'-일킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신과 상기 일반식(V)의 아민과의 반응은 양자 모두를 용매에 용해시켜, 이산화망간등과 같은 산화제의 존재 또는 부재하에서 실시할 수가 있다. 반응용매의 예로서는 디클로로메탄, 클로로포름등의 할로겐화 탄화수소, 메탄올, 에탄올등의 알콜, 피리딘, 피콜린등의 피리딘류, 아세토니트릴, 벤젠, 툴루엔등의 방향족 탄화수소, 디메틸 포름아미

드, 디메틸아세트아미드, N,N, N',N'-테트라메틸우레아, 디메틸솔풀사이드등의 비양자성 극성 용매들을 들 수 있고, 또한 반응물로서 사용되는 일반식(V)의 아민 그 자체를 사용할 수도 있다. 이들 용매중에서도 디메틸포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 디메틸 솔풀사이드등의 비양자성 극성 용매가 바람직하며, 이때 최상의 결과가 수득된다.

반응 온도는 용매의 비점 내지 빙점이하의 온도를 선택할 수 있지만, 반응속도 및 생성된 상기 일반식(III)의 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신의 안정성을 고려한다면, 실온 부근에서 실시하는 것이 바람직하다.

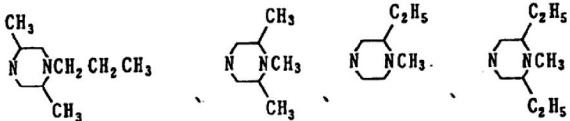
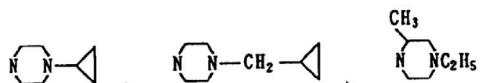
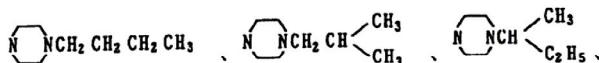
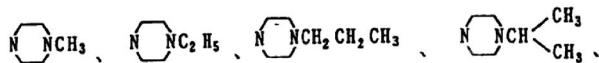


일반식 (여기에서, n은 3 내지 7의 정수이다.)로 표시되는 기의 구체적인 예로서는



등을 들수가 있다. 또한 일반식

(여기에서, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기한 바와 같다.)로 표시되는 기의 구체적인 예로서는



등을 들수가 있다.

산화제 존재하에 실시하는 반응에 있어서 사용할 수 있는 산화제의 예로서는, 공기, 산소, 이산화망간, 이산화아연, 산화은, 산화제이구리, 아질산 알킬등을 들수가 있지만, 이산화망간, 이산화아연, 산화은등이 바람직한 것으로서, 이때 가장 좋은 결과가 수득된다.

가장 바람직한 반응시간은 반응에 사용되는 일반식(V)의 아민 및 그 용량, 산화제의 유무, 용매의 종류, 반응온도등에 따라 좌우되므로 고속액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피등으로 반응을 추적하여 결정해야 한다.

이상과 같이 본 발명에 따른 상기 일반식(II)의 신규한 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신은 3'-알킬 또는 아릴실릴옥시기를 히드록시기로 치환시키는 반응과, 5' 위치에 치환된 아미노기를 도입시키는 반응을 일단계 반응으로 실시할 수 있는, 3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신 합성을 위한 유용한 중간체이다.

[실시예]

이하, 본 발명의 이해를 더욱 명확히 하기 위해 실시예를 들어 설명하지만, 이들은 예시에 지나지 않으며 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

[실시예 1]

2-아미노-3-3-급-부틸디메틸실릴옥시페놀의 합성

2-아미노레조르시놀 염산염 161.6g를 디메틸아세트아미드(이하 DMA라고 함) 1ℓ에 용해시키고, 반응조내를 아르곤으로 치환시켰다. 이어서, 무수 피페라진 94.8g를 첨가하여 교반하고, 혼합물을 -15°C까지 냉

각시켰다. 잘 교반하면서, DMA 1ℓ에 용해시킨 3급-부틸디메틸실릴클로라이드 180.9g을 약 1시간에 걸쳐 적가했다. 다음에는, -15°C에서 3.5시간동안 교반하고, 물 3.6mℓ를 첨가하여 약 1시간동안 교반했다. 반응혼합물을 고속 액체 크로마토그래피(칼럼 : 나칼라이테스크 Cosmosil 5C18, 4.6 x 250mm, 이동상 : 메탄올-물(95 : 5), 유속: 1.5mℓ/분, 검출 : 254nm]로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 88%).

반응 혼합물로부터 생성된 침전물을 여과하고 여액을 감압농축시켰다. 농축물에 툴루엔 0.7ℓ를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과 제거하였다. 여액을 pH 9.1의 1N 탄산나트륨 완충액 0.5ℓ로 4회, 이어서 물 1ℓ로 2회 세정했다. 툴루엔총을 감압하에 농축건고하고, 잔사에 헥산 0.5ℓ를 첨가하여 60°C로 가온하여 용해시켰다. 용액을 냉각시키고, 생성된 침상 결정을 여과하고, 진공건조시켜, 목적화합물 134.1g을 수득했다. 여액을 농축 건고하고, 다시한번 툴루엔 0.13ℓ에 용해시킨 다음, 상기 탄산나트륨 완충액 0.1ℓ로 2회, 이어서 물 0.5ℓ으로 2회 세정했다. 툴루엔총을 분리하여 툴루엔을 감압증류하여 제거한 다음, 잔사에 헥산 0.12ℓ를 첨가하고 60°C로 가온시켜 용해시켰다. 냉각후 생성된 침상 결정을 여과하여, 진공 건조시킨후 목적화합물 33.1g을 수득했다.

¹H-NMR [CDCl₃ , δ (ppm)]

0.23 (Si-CH₃ , 3H, s) 、 1.02
(C(CH₃)₃ , 9H, s) 、 4.34 (NH₂ , 2H, br,
OH, 1H, br) 、 6.80 ~ 6.82 (방향족
양자 .1H, mul)

원소분석치(C₁₂H₂₁NO₂Si)

	C(%)	H(%)	N(%)
계산치	60.21	8.84	5.85
실측치	60.11	8.90	5.88

[실시예 2]

2-아미노-3-3급-부틸디메틸실릴옥시페놀의 합성

실시예 1에서 사용한 피페라진 대신에 트리에틸아민 0.35ℓ를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 조건에서 반응을 수행했다. 고속액체 크로마토그래피로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 90%). 실시예 1과 동일하게 처리하여 총 172.3g의 목적화합물을 얻었다.

[실시예 3]

2-아미노-3-3급-부틸디메틸실릴옥시페놀의 합성

실시예 2에서 사용한 반응용매 DMA 대신에 디메틸포름아미드를 사용한 것외에는, 실시예 2와 동일한 조건으로 반응을 수행했다. 고속액체 크로마토그래피로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 78%).

실시예 1과 동일하게 처리하여 총 138.8g의 목적화합물을 얻었다.

[실시예 4]

2-아미노-3-3급-부틸디메틸실릴옥시페놀의 합성

실시예 1에서 사용한 피페라진 대신에 이미다졸 163.4g을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 조건으로 반응을 수행했다. 고속액체 크로마토그래피로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 75%). 실시예 1과 동일하게 처리하여 총 131.7g의 목적화합물을 얻었다.

[실시예 5]

3-3급-부틸디메틸실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신의 합성

리파마이신 S 69.58g을 툴루엔 508mℓ에 용해시켜, 50°C에서 가열했다. 이 용액에 툴루엔 192mℓ중의 2-아미노-3-3급-부틸디메틸실릴옥시페놀의 19.51g의 용액을 약 30분간 가했다. 첨가가 끝난후, 50°C에서 6시간동안 교반시켰다. 감압증류에 의해 약 50mℓ의 툴루엔을 제거한 다음, 이산화망간 10.43g을 가하고, 40°C에서 40분간 교반했다. 불용성물질을 여과해 내고, 툴루엔으로 잔사를 세정했다. 여액과 세액을 합하여, 감압농축에 의해 약 700mℓ가 되도록 했다. 다음에는, 50°C로 가열하고, 툴루엔 72mℓ중의 2-아미노-3-3급-부틸디메틸실릴옥시페놀 7.18g의 용액을 약 10분간 가했다. 첨가가 끝나면, 50°C에서 14시간동안 교반시켰다. 불용성물질을 여과해 내고, 잔사를 툴루엔으로 세정했다. 여액과 세액을 합하여 고속액체 크로마토그래피(칼럼 : 일본 분광 Finepak SIL C18-10 4.6X250mm, 이동상 : 아세토니트릴-물(3 : 1), 유속 : 2.0mℓ/분, 검출: 265nm)으로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율:90%).

상기 용액을 약 300mℓ까지 감압 농축시키고, 헥산 300mℓ을 가하여 실온에서 방치하여 결정을 석출했다.

생성된 결정을 걸러내고, 진공 건조시켜 목적 화합물 62.9g을 얻었다.

¹H-NMR [CDCl₃ , δ (ppm)]

0.25 (Si-CH₃ , 3H, s) , 1.03
(C(CH₃)₃ , 9H, s) , 0.61, 0.84, 1.00
(CH₂CH₃ , 3H, d) , 1.78, 2.03, 2.11,
2.80 (CH₃ , 3H, s) , 3.05 (OCH₃ , 3H, s) ,
6.85~7.43 (방향족 양자 1H, mul) , 7.51 (NH, 1H, br) ,
14.18 (페놀성양자, 1H, br)

원소분석치 : C₄₉H₆₂N₂O₁₃Si

	C(%)	H(%)	N(%)
계산치	64.31	6.83	3.06
실측치	64.13	6.81	3.06

[실시예 6]

3'-히드록시-5'-피롤리디노벤즈옥사지노리파마이신의 합성

100mℓ들이 가지달린 플라스크에 DMA 4.5mℓ를 넣고 진공 펌프로 탈기시킨 다음 아르곤을 채웠다. 여기에 3'-3급-부틸디메틸실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 1.83g을 첨가하여 용해시켰다. 또한 피롤리딘 0.284g과 이산화망간 0.522g를 가하여, 실온에서 24시간동안 교반시켰다. 여과 보조제를 이용하여 이산화망간을 여과 제거하고, 메탄올로 세정했다. 여액과 세액을 합해 고속액체 크로마토그래피[칼럼 : 나칼라이테스크 Cosmosil 5C 8, 4.6x150mm, 이동상 : 메탄올-물-트리플루오로아세트산(75 : 25 : 0.1), 유속 : 1.0mℓ/분, 검출 : 290nm]으로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 90%).

상기 용액을 농축 건고하고, 에틸아세테이트 30mℓ를 첨가하여 용해시켰다. 다음에는, 물로 3회, 이어서 포화염수로 1회 세정하고, 무수 황산 나트륨으로 하룻밤동안 건조시켰다. 무수황산나트륨을 여과 제거한 후, 여액을 농축 건조시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피[담체 : 와코겔 C-200, 전개 용매 : 클로로포름-메탄올(99 : 1 내지 98 : 2)]에 의해 정제했다. 목적화합물을 포함하는 분획을 모아 농축 건조시키고, 잔사에 애탄을 36mℓ를 가해 55°C에서 용해시킨 다음, 실온에서 방지하여 결정을 석출했다. 생성된 결정을 걸러내고, 진공 건조시켜 목적 화합물 1.11g을 얻었다. 수득된 목적화합물의 ¹H-핵자기공명 스펙트럼은 기지의 것과 일치하며, 그 구조가 확인되었다.

[실시예 7 내지 25]

3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신의 합성

실시예 6에서 사용한 피롤리딘 대신에, 표 1에 실린 아민을 리파마이신 S에 대해 2 당량 사용한 것을 제외하고는 실시예 6에서와 동일한 방법으로 반응을 수행하고, 처리했다. 수득된 결과를 표 1에 나타내었다. 각 화합물의 ¹H-핵자기공명 스펙트럼은 기지의 것과 일치하며 그 구조가 확인되었다.

[표 1]

실시예	아민	* 반응수율 (%)	단지수율 (%)
7	N-페닐 피라진	9.0	6.0
8	N-페닐 피라진	9.1	5.7
9	N-페닐피라진	9.0	6.3
10	N-페닐피라진	9.1	6.5
11	N-(1-소프로필)페닐 피라진	9.3	6.2
12	N-(4-페닐)페닐 피라진	9.2	6.4
13	N-(1-페닐)페닐 피라진	9.3	5.8
14	N-2-글루타민 피라진	9.0	6.3
15	N-2-글루타민 피라진	9.1	6.5
16	N-(1-글루코嗓)페닐 피라진	9.2	6.2
17	N-(1-글루코嗓)페닐 피라진	9.0	5.8
18	N-(1-글루코嗓)페닐 피라진	9.0	6.1
19	N-(1-페닐)페닐 피라진	9.1	6.3
20	1,2-디페닐 피라진	9.2	6.2
21	1-페닐-2-페닐 피라진	9.0	6.4
22	1-아이소프로필-2-페닐 피라진	9.3	6.0
23	1-(2-페닐)페닐 피라진	9.2	6.1
24	2,6-디페닐-1-페닐 피라진	9.0	5.9
25	2,6-디페닐-1-아트로프로필 피라진	9.1	6.0

주 : *는 고속액체 크로마토그래피에 의한 분석치(분석조건은 실시예 6과 동일)

[실시예 26]

3'-히드록시-5'-(2,4,5-트리메틸피페라지닐)벤즈옥사지노리파마이신의 합성

100mℓ들이 가지 달린 플라스크에 DMA 4.5mℓ를 넣고 진공펌프로 털기시킨 다음, 아르곤을 채웠다. 여기에 3'-3급-부틸디메틸실릴옥시벤즈옥사지노리파마이신 1.373g을 용해시키고, 1,2,5-트리메틸 피페라진 0.763g과 이산화망간 0.39g을 가해, 실온에서 96시간동안 교반시켰다. 여과 보조제를 이용하여 이산화망간을 따로 여과 제거하고, 메탄올로 세정한 후 여액과 세액을 합해 고속액체 크로마토그래피(분석조건은 실시예 6과 동일)로 분석한 결과, 목적화합물의 생성이 확인되었다(반응수율 : 90%).

이하, 실시예 6과 동일하게 후처리를 하고, 절제했다. 목적화합물을 포함하는 분획을 모아 농축건고하고, 잔사에 에틸 아세테이트 8mℓ를 가해 55℃에서 용해시킨 다음, 헥산 12mℓ를 가해 실온에서 방지하여 결정을 석출했다. 생성된 결정을 걸러내고, 진공건조시켜 목적화합물 0.73g을 얻었다. 수득된 목적화합물의 1H-핵자기 공명 스펙트럼은 기지의 것과 동일하며, 그 구조가 확인되었다.

[실시예 27 내지 29]

3'-히드록시-5'-치환된 아미노벤즈옥사지노리파마이신의 합성

실시예 26에서 사용한 1,2,5-트리메틸 피페라지 대신에, 표 2에 실린 아민을 리파마이신 S에 대하여 4당량 사용하는 것을 제외하고는 실시예 26과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 처리했다. 수득된 결과를 표 2에 나타내었다. 각 화합물의 1H-핵자기 공명 스펙트럼은 기지의 것과 일치하며, 그 구조가 확인되었다.

[표 2]

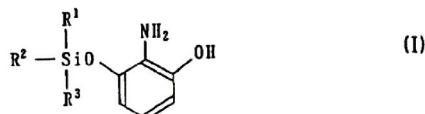
실시예	아민	*반응수율(%)	단리수율(%)
27	2,5-디메틸-1-에틸피페라진	90	60
28	2,5-디메틸-1-프로필피페라진	89	55
29	2,5-디메틸-1-이소프로필피페라진	91	53

주 : * 는 표 1 과 동일

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀 :



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 아릴기 또는 아르알킬기를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 및 R^2 가 메틸이고, R^3 이 tert-부틸인 일반식(I)의 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀.

청구항 3

2-아미노레조르시놀과 하기 일반식(IV)의 화합물을 반응시키는 것을 특징으로 하는, 제1항에 따른 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀의 제조방법 :



상기 식에서, R^1 , R^2 및 R^3 는 동일하거나 상이하며, 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 아릴기 또는 아르알킬기를 나타내고, X는 불소원자, 염소원자, 브롬원자, 요오드원자, OCIO_3 또는 OSO_2CF_3 를 나타낸다.

청구항 4

제3항에 있어서, 염기존재하에 반응시키는 것을 특징으로 하는, 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 염기가 트리에틸아민, 이마다졸 및 피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 3-알킬 또는 아릴실릴옥시-2-아미노페놀의 제조방법.