(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/70
C07H 17/08

(45) 공고일자 1997년06월14일
(11) 공고번호 97-009580

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) 출원번호 | 특1989-0005088 | (65) 공개번호 | 특1990-0016220 |
| (22) 출원일자 | 1989년04월18일 | (43) 공개일자 | 1990년11월12일 |

(30) 우선권주장 07/182,645 1988년04월18일 미국(US)
일라이 릴리 앤드 캄파니 매리 앤 터커
미합중국 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 재스왠트 싱 기다
미합중국 인디애나 46032 카멜 파킹톤 코몬 12971
허버트 앤드류 키르스트
미합중국 인디애나 46278 인디애나 폴리스 웨스트 88번 스트리트 7840
데이비드 웨인 로버트슨
미합중국 인디애나 46142 그린우드 헌터 릿지 레인 4290

(74) 대리인 김영, 장성구

*심사관 : 신동인 (책자공보 제5064호)*

**(54) 매크로리드 조성물**

*요약*

내용 없음.

*명세서*

[발명의 명칭]

매크로리드 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 활성 성분으로서 12-원의 매크로리드(macrolide) 화합물을 포함하는 신규의 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 포유동물에서 위장의 운동성 장애를 치료하는데 매우 유용하다. 본 발명에는 위장의 운동성 장애를 치료하기 위한 신규의 화합물 및 방법이 또한 개시되어 있다.

위장관은 섭취한 음식물을 경구로부터 다음 소화기관 방향으로 잘 협조된 방식으로 운반한다. 운반은 환형 근육층들의 연동 수축에 의해 일어난다. 운반의 협조는 통합된 중추 및 말초 신경 입력에 의해 달성된다.

정상적인 운동성 양식의 결함은 무연동, 증가된 주행, (당뇨병성 경증위 아토니에서 보이는 것과 같은)위장 내용 물체, 또는 마비성 일레우스를 일으킬 수 있다. 보다 하부의 식도 괄약근 활동 상태가 저하될 때, 하나의 주결함은 위 내용물을 식도쪽으로 역추진시킬 수 있다. 상기 문제는 식도염을 유발시킬 수 있다.

운동성 장애의 정확한 병리생리학이 잘 이해되어 있지 않다. 결과적으로, 이러한 장애를 치료하는 합리적인 요법을 이용할 수가 없다. 마비 장에서의 운동성을 증진시키는 약제는, 소화불량, 경증위 아토니, 위식도역류 질환 및 외과-유도된 마비성 일레우스 등의 질환을 치료하는데 유용할 수 있다. 추가적으로, 운동성증진제(또한 위장 운동촉진제(gastroprokinetic agent)라 불리움)는 위장관에서 진단 기구 설치를 용이하게 한다.

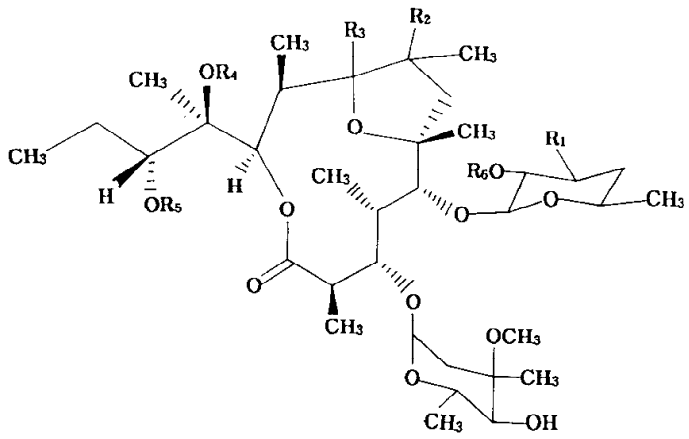
현재, 미합중국에서는 도파민 D2 수용체 길항 물질 활성을 갖는 벤즈아마이드인 메토클로프라이드가 운동성 장애 치료용으로 허가된 우일한 의약품이다. 불행하게, 메토클로프라이드는 몇가지의 부작용을 갖는데 이는 프로락틴을 증가시키는 것부터 운동장애를 일으키는 것에 이른다. 따라서, 위장 운동성 장애를 치료하기 위한 강력하고, 선택적인, 그리고 안전한 효험있는 약을 매우 필요로 한다.

매크로리드 항생제가 임상적으로 도입된 이후로, 이들이 복통 및 설사를 일으킬 수 있다는 것이 알려졌다. 이 부작용이 이들의 항생제 활성에 종속적인 것인지 또는 위장 운동성 및 분비에 대한 그의 작용에 의한 것인지는 알려져 있지 않다. 최근, 오무라등(Omura et al.)은 개선된 위장운동촉진성질을 가지나 미약한 항균활성을 갖는 화합물을 찾기 위한 시도로 에리쓰로마이신을 화학적으로 변형시켰다[참고문헌(J.Med.Chem.30(11) : 1941-1943,1987 : J.Antibiotics 38(11) : 1631-1632,1987 : Ther. in 21st Cent. Jap. U.S. Cong. Pharm. Sci.absract #14,1987 : Interscience Conf. Antimicrob. Agents Chemotherapy, abstract #1149, 1985)]. 오무라(Omura)의 그룹은 그들이 제조한 몇가지의 화합물이 에리쓰로마이신의 위장운동 촉진력보다 더 큰 위장운동 촉진력을 보인다고 보

고했다. 그러나, 이들중 가장 효능있는 화합물의 시험관내의 활성은 신경 차단제(테트로도톡신,TTX) 또는 콜린성 무스카린 길항제(아트로핀)에 의해 억제되지 않는다.

본 발명에서는 활성 성분으로서 하기 일반식(I)의 고리-수축된 매크로리드 또는 $R_1$ 가 $-N(CH_3)_2$ 인 경우 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 위장 운동성 장애 치료용의 신규한 약제학적 조성물이 제공된다.

*화학식 1*



(I)

상기 식에서, $R_1$ 은 $-N(CH_3)_2$ 또는 $-[N(CH_3)_2]^+X^-$ 이고 ; R은 $C_1$-$C_6$-알킬, $C_2$-$C_6$-알케닐, $C_2$-$C_6$-알키닐, 벤질, 또는 플루오로, 클로로, $C_1$-$C_4$-알콕시카보닐, $-N(C_1$-$C_4$-알킬$)_2$ 및 시아노로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 벤질이며 ; $R_2$ 및 $R_3$ 각각은 H이거나 함께 결합을 형성하고 ; $R_4$ 및 $R_5$ 는 독립적으로 H 또는 $C_1$-$C_4$-아실이거나 또는 카보닐 그룹과 함께 5-원의 사이클릭 카보네이트를 형성하며 ; $R_6$ 는 H 또는 $C_1$-$C_4$-아실이고 ; $X^-$ 는 할로겐화물, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, $C_1$-$C_3$-알킬설포네이트 또는 아릴설포네이트(예로, p-톨루엔설포네이트 또는 벤젠설포네이트)이다.

상기 일반식(I) 화합물들은 오무라등에 의해 보고된 화합물과는 화학적 및 생물학적으로 다르다. 상기 일반식(I) 화합물들은 정상적인 장에 의해 이용되는 콜린성 메카니즘을 통해 위장의 운동성을 향상시킨다. 상기 작용 메카니즘은 상기 일반식(I) 화합물에 의해 향상된 위장의 운동성이 아트로핀(30㎍/kg)에 의해 방해받는다는 사실에 의해 입증된다. 또한 상기 강력한 위장운동 촉진성 매크로리드는 최소의 항생 활성을 갖는 바람직한 특징을 갖는다.

따라서, 본 발명은 위장의 운동성 장해 치료에 사용하기 위한 상기 일반식(I)의 화합물을 제공한다.

또한, 본 발명은 신규한 화합물의 그룹, 즉 $R_1$ 이 $-[(CH_3)_2R]^+X^-$ 인 상기 일반식(I)의 화합물을 제공한다.

본 발명은 또한

(A) (i) 하기 일반식(II)의 매크로리드와 알킬화제를 반응시켜 $R_1$이 $-[(CH_3)_2R]^+X^-$ 인 상기 일반식(I)의 화합물을 제공하고 ; 임의로

(ii) 단계(A)(i) 화합물을 환원시켜 $R_1$이 $-[(CH_3)_2R]^+X^-$이고 $R_2$ 및 $R_3$ 각각이 H인 상기 일반식(I)의 화합물을 제조하거나 ; 또는

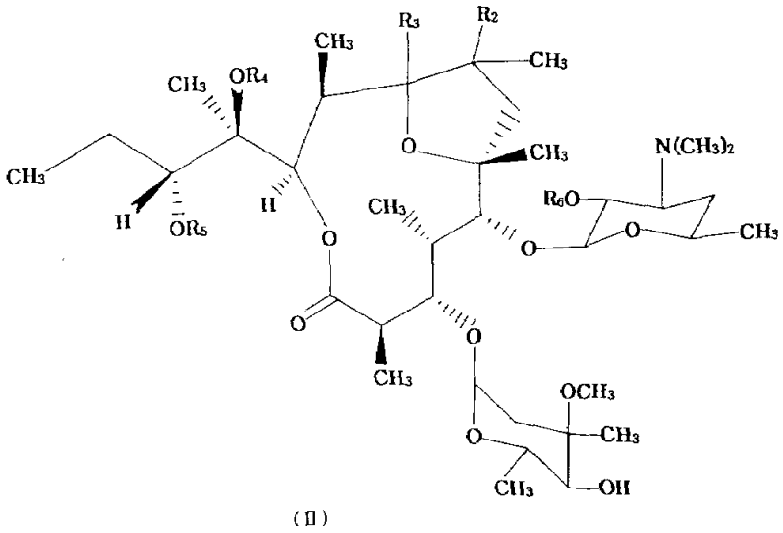
(B) (i) 하기 일반식(II)의 매크로리드를 환원시켜 $R_1$이 $-N(CH_3)_2$이고 $R_2$ 및 $R_3$ 각각이 H인 상기 일반식(I)의 화합물을 제조하고/하거나 ; 상기 화합물이 임형태가 아니라면 그 화합물을 임의로 염화시키고 ; 임의로

(ii) 단계(B)(i) 화합물을 알킬화제와 반응시켜 $R_1$이 $-[(CH_3)_2R]^+X^-$이고, $R_2$ 및 $R_3$ 각각이 H인 상기 일반식(I)의 화합물을 제조하는 것을 포함하

는 $R_1$이 $-[N(CH_3)_2R^+]X^-$인 상기 일반식(I)의 매크로리드를 제조하는

방법을 제공한다.

*화학식 2*



(II)

본 명세서에서 사용된 알킬이란 용어는 특정 갯수의 탄소원자를 갖는 직쇄, 측쇄 및 사이클릭탄화수소잔기 및 그의 배합을 포함한다.

알케닐 및 알키닐이란 용어는 2중 및/또는 3중 결합을 1 내지 2개 함유하는 알킬 그룹을 언급한다. 2중 결합은 시스 및 트랜스 배위중 어느 하나일 수 있다.

$C_1$-$C_4$-아실이란 용어는 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 카복실산으로부터 유도된 아실 잔기를 언급한다.

할로겐화물이란 용어는 염소화물, 브롬화물 또는 요오드화물을 의미한다.

카복실레이트란 용어는 아세트산, 석신산, 시트르산, 락트산, 말레산, 푸마르산, 팔미트산, 콜산, 파모산, 뮤크산, D-글루탐산, d-캄포르산, 글루타르산, 글리콜산, 프탈산, 타타르산, 포름산, 라우르산, 스테아르산, 살리실산, 메탄설폰산, 벤젠 설폰산, 소르브산, 피크르산, 벤조산, 신남산 등의 유기 카복실산의 음이온을 말한다.

본 발명의 특정 유도체는 염, 특히 산 부가염을 형성한다. 이들 산 부가염은 위장운동 촉진제로서 또한 유용하며 본 발명의 일부이다. 또다른 면으로, 이러한 염들은 예를들면, 유도체를 분리하고 정제하는 중간생성물로서 유용하다. 추가로 상기 염들은 개선된 수용해성을 갖는다.

대표적인 적절한 염은 황산, 인산 및 상기 기술된 유기산과 같은 유기 및 무기산과의 표준반응을 통해서 생성된 염들을 포함한다.

약학적으로 허용가능한 산 부가염은 본 발명의 염의 특히 바람직한 그룹이다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 온혈 동물의 화학요법에 유용하다.

전형적인 일반식(I)의 화합물들이 표 1에 나타나 있다.

*[표 1]*

표 1 : 예시적인 일반식(I) 화합물

| 화합물 번 호 | $R_1$ | $R_2$ | $R_3$ | $R_4$ | $R_5$ | X[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | $-N(CH_3)_2$ | --ab[a] | | H | H | ---- |
| 2 | $-N(CH_3)_2$ | --ab-- | | --C(=O)--[b] | | ---- |
| 3 | $-N(CH_3)_2$ | H | H | H | H | ---- |
| 4 | $-N(CH_3)_2$ | H | H | --C(=O)-- | | ---- |
| 5 | $-N(CH_3)_3^+$ | --ab-- | | H | H | I |
| 6 | $-N(CH_3)_2(CH_2C{\equiv}CH)^+$ | --ab-- | | H | H | Br |
| 7 | $-N(CH_3)_2(CH_2CH{=}CH_2)^+$ | --ab-- | | H | H | Br |
| 8 | $-N(CH_3)_2[CH_2C(CH_3){=}CH_2]^+$ | --ab-- | | H | H | Cl |
| 9 | $-N(CH_3)_2[(CH_2)_3CH_3]^+$ | --ab-- | | H | H | Br |
| 10 | $-N(CH_3)_3$ | H | H | H | H | I |
| 11 | $-N(CH_3)_3^+$ | H | H | --C(=O)-- | | I |
| 12 | $-N(CH_3)_3^+$ | --ab-- | | --C(=O)-- | | $^{1/2}SO_4$ |
| 13 | $-N(CH_3)_2(CH_2CC{\equiv}CCH_3)^+$ | --ab-- | | H | H | OTs |
| 14 | $-N(CH_3)_2(CH_2C{\equiv}CH)^+$ | H | H | H | H | OMs |
| 15 | $-N(CH_3)_2(CH_2C{\equiv}CH)^+$ | --ab-- | | Ac | Ac | OAc |
| 16 | $-N(CH_3)_2CH_2Ph^+$ | --ab-- | | H | H | Br |

a R및 R가 함께 결합을 형성한다.

b R및 R가 카보닐 그룹과 함께 5-원 사이클릭 탄산염을 형성한다.

c Ts는 토실레이트이고 ; Ms는 메실레이트이며 ; Ac는 아세테이트이다.

활성 성분으로서의 상기 일반식(I) 화합물 및 하나이상의 약제학적 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 발명의 일부분이다. 이들 약제학적 조성물은 위장의 운동성 장애의 치료 또는 예방을 위한 경구 또는 비 경우 투여용으로 제형화될 수 있다.

예를들면, 상기 일반식(I) 화합물은 통상의 약제학적 담체 및 부형제와 혼합될 수 있으며 정제, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 오블라토(wafer) 등의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물은 활성 화합물을 약 0.1 내지 약 90중량% 함유하고, 보다 일반적으로는 약 10 내지 약 30중량%를 함유한다.

조성물은 옥수수 전분 또는 젤라틴, 락토즈, 슈크로즈, 미세 결정성 셀룰로즈, 카올린, 만니톨, 인산이 칼슘, 염화나트륨 및 알긴산 등의 통상의 담체 및 부형체를 함유할 수 있다. 본 발명의 제형에 보통 사용되는 붕해제는 크로스카멜로즈 나트륨, 미세결정성 셀룰로즈, 옥수수전분, 나트륨 전분 글리코레이트 및 알긴산 등을 포함한다.

포함될 수 있는 정제 결합체는 아라비아 고무, 메틸 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 하이드록시 프로필 메틸셀룰로즈, 슈크로즈, 전분 및 에틸 셀룰로즈들이다. 사용될 수 있는 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 또는 다른 금속성 스테아레이트, 스테아르산, 실리콘 액체, 활석, 왁스, 오일 및 콜로이드성 실리카들을 포함한다.

박하, 윈터그린 오일, 체리 향료 등과 같은 방향제가 또한 사용될 수 있다.

좀더 나은 미적외관을 갖는 투여형을 만들기 위해서 또는 생성물을 구분하는 것을 돕기 위해서 착색제를 첨가하는 것이 바람직할 수 있다.

정맥내(IV) 사용을 위해, 수용성 형태의 화합물을 보통 사용되는 하나의 정맥내 액체에 용해시켜, 주입에 의해 투여할 수 있다. 생리염수, 링게르(Ringer)용액 또는 5%덱스트로즈 용액등의 액체들이 사용될 수 있다.

근육내 투여 제제를 위해서는, 적절한 가용성 염 형태의 화합물 예를들면 염산염의 멸균 배합물을 주사용물, 생리염수, 또는 5% 글루코즈 같은 약제학적 희석제중에 용해시켜 투여할 수 있다. 적절한 불용성 형태의 화합물을 수성 기재, 또는 에틸 올레이트 등의 장쇄 지방산의 에스테르 같은 약제학적 허용가능한 오일 기재중의 현탁액으로 제조하여 투여할 수 있다.

경구용으로는, 정제 및 캡슐등의 고체 배합물이 특히 유용하다. 서방성제제 또는 장용 제피 제제가 또한 고안될 수 있다. 소아용 및 노인용으로는 현탁액, 시럽 및 씹을 수 있는 정제가 특히

적절하다.

다른 한편으로, 화합물의 단위 투여 형태는 밀폐되게 밀봉한 멸균 앰플형태로 적절한 희석제중의 화합물의 용액일 수 있다. 단위 투여량내의 화합물 농도는 사용된 화합물 및 그의 용해도 및 의사가 목적하는 투여량에 따라 예를 들면, 약 1% 내지 약 50%로 변할 수 있다.

또다른 한편, 본 발명은 동물에서의 위장 운동성 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 치료라는 용어는 상기 장애를 방지하고, 그리고 숙주동물이 이환된 후에 장애를 억제하는 것 모두를 나타낼 때 쓰인다. 상기 방법은 동물에게 효과적인 투여량의 본 발명 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 효과적인 투여량은, 일반적으로 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 약 0.02 내지 약 100㎎/㎏인 양이며, 바람직한 투여량은 화합물이 약 0.05 내지 약 50㎎/㎏인 양이다. 성인의 경우 전형적인 일일 투여량은 약 50㎎ 내지 약 0.5g이다.

상기 방법을 실시하는데 있어서, 상기 화합물은 일일 1회 투여량 또는 1일 다수회 투여량으로 투여될 수 있다. 치료 방식은 장기간에 걸쳐, 예를들면, 수일 또는 수주 동안에 걸친 투여를 요구할 수 있다. 1회 투여량 또는 투여 총량은 문제의 질병의 성질 및 중증도 그리고 환자의 연령 및 종합적인 건강 상태 등과 같은 요인에 좌우된다. 치료 방법을 시행하기 위한 편리한 방법은 화합물을 정제, 캡슐, 현탁액, 시럽 등의 형태로 경구 투여하는 것이다. 화합물은 또한 다른 방법, 예를 들어 좌약식으로, 또는 정맥내 주입을 통한 비경구적으로 투여할 수 있다.

본 발명을 예시하기 위해서 하기의 비제한적 실시예를 제공한다.

크로마토그래피에 의한 생성물의 정제는 플래쉬 크로마도그래피 기법(E.Merck grade 60 silica gel,230-400 mesh) 또는 워터스 모델 500 프렙 LC시스템(Water Model 500 Prep LC system) 어느 하나를 사용하여 실리카겔 상에서 실시했다.

화합물들은 박층 크로마토그래피(TLC) 및 양자 NMR 분석에 의해서 균질하게 정제됐다.

제조 실시예 1

8,9-무수-에리쓰로마이신-6,9-헤미케탈

빙초산(100ml)중의 에리쓰로마이신(20.0g,27.3밀리몰) 용액을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 수산화나트륨(5N)을 서서히 조금씩 첨가했다. 각각 조금씩 첨가후, 혼합물이 주위온도가 되게 했다. 침전이 완결된 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 2회 추출했다. 유기층을 혼합하여 포화된 중탄산 나트륨 용액으로 2회 추출하여, 건조시켜(화산나트륨), 여과하여 증발시켰다. 조생성물(18.9g)을 예비 HPLC(디클로로메탄중의 7% 메탄올+0.5% 수산화나트륨으로의 디클로로메탄의 일직선 구배)로 정제하여 백색 고체로 표제생성물(13.2g,68%)을 수득했다.

실시예 1

화합물 1의 제조

메탄올(200ml)중의 8,9-무수-에리쓰로마이신-6,9-헤미케탈(10.0g,14밀리몰)을 탄산 칼륨(1.9g,14밀리몰)으로 처리하고, 혼합물을 90분 동안 환류시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고 잔사를 디클로로메탄과 포화된 중탄산 나트륨 용액사이에 분배시켰다. 유기층을 증발시켜 백색 포말 9.6g을 얻었다. 이 포말을 예비HPLC(디클로로메탄중의 7.5% 수산화암모늄므로의 디클로로메탄의 일직선구배)로 정제하여 백색고체로서 화합물 1(5.4g,54%)을 수득했다.

FDMSm/e 715(M+H).

실시예 2

일반식(Ⅰ)화합물의 활성

위 및 십이지장의 운동성은 표준 기법(P. Bass 및 J. N. Wiley, Am. J. Physio1. 208 : 908-913, 1965)을 사용하여 기록했다. 간략히 말해서, 1.0-.15㎏ 무게의 암컷 또는 수컷 흰담비를 펜토바르비탈(30㎎/㎏,복강내)로 마취시켰다. 펜토바르비탈을 요구되는 거환 투여량(5㎎/㎏,정맥내) 주사함으로써 마취를 유지시켰다. 모든 동물은 기관 튜브를 통해 자발적으로 숨쉬게 했다. 혈압을 기록하고 시험물질을 주입하기 위해 경동맥 및 경정맥을 캐눌러 삽입했다. 가열 물자켓을 사용하여 체온을 유지시켰다. 위 및 인접 십이지장을 드러내기위해 복부 절개를 했다. 스트레인 게이지(strain gauge, R.B.Produccts,Wisconsin)를 각각 유문 괄약근으로부터 2㎝ 인접한 곳과 2㎝ 떨어진 곳의 위 및 십이지장의 장막 표면에 꿰메워 달았다. 스트레인 게이지는 환형 근육층의 수축 활성이 섭취된 음식물의 추진을 일으키므로 오직 이 환형 근육층에서의 힘 발생을 기록하도록 위치하게 하였다. 복강은 포겸자로 가까이에 있으며 스트레인 게이지의 출력은 디노그래프 스트립 차트 기록계(dynograph strip chart recorder)에 기록하였다.

약물을 50% DMSO에 용해시키고 매일 새로 만들었다. 거환 주사는 재빠르게 실시했으며, i.v. 라인을 관류하고, 이어서 약물을 생리염수 1/2cc와 함께 주입했다. 최소 5분 기간으로 투여하였다. 그러나, 운동성이 예비 처리 수준으로 돌아오지 않으면 더 큰 시간 간격을 둘 수 있으나, 단 시간이 10분을 초과하지 않도록 한다. 실험의 마지막 단계에서 동물을 T-61 거환 투여량(1cc)으로 안락사시켰다.

거환 주사 1분간의 수축의 수 및 폭을 손으로 계산했다. 모든 반응의 폭을 평균화하고 발생된 긴장의 그램/분으로 기록했다. 어떠한 통계적 분석도 하지 않았다. 대부분의 화합물은 10㎍/㎏의 선별 투여량으로 시험했다. 그러나, 납 화합물에 대한 투여량-반응 곡선을 결정했다.

표 II는 이의 환형 근육층에 발생된 긴장에 대한 예시적인 일반식(Ⅰ)화합물의 효과를 나타낸다 :

*[표 2]*

표 II : 위장의 운동성에 대한 일반식(I) 화합물의 효과

| 화합물[a] | 투여량(IV,μg/kg) | 발생된 긴장(g/min) |
|---|---|---|
| 에리쓰로마이신 | 100 | 1.40 |
| 1 | 7 | 1.40 |
| 1 | 10 | 2.15 |
| 1 | 30 | 3.45 |
| 2 | 20 | 2.95 |
| 5 | 10 | 6.97 |
| 6 | 20 | 1.80 |

1의 화합물의 번호.

실시예 3

상기 일반식(I)화합물을 함유하는 예시적인 약제학적 정제 조성물을 하기와 같이 제조하였다 :

| 성 분 | 중량부 |
|---|---|
| 화합물 1 | 250 |
| 폴리비닐피롤리돈 | 35 |
| 미세 결정성 셀룰로즈 | 35 |
| 수산화 나트륨 U.S.P. | 0.36 |
| 인산 칼륨 | 1.32 |

성분들을 혼합하고 0.1중량부의 물로 과립화하였다. 과립을 건조하여 12-메시 체로 치고 하기 성분들과 혼합하여 정제화하였다 :

| 성 분 | 중량부 |
|---|---|
| 화합물 1과립 | 320 |
| 나트륨 사이트레이트 이수화물 | 300 |
| 마그네슘 스테아레이트 | 5 |

실시예 4

묽은(50%) 디메틸 설폭사이드에 화합물 6을 용해시켜 상기 일반식(I) 화합물을 함유하는 예시적인 정맥내 투여 조성물을 제조하였다.

실시예 5

화합물 2의 제조

1,2-디메톡시에탄(25ml)중의 에리쓰로마이신 에놀에테르(500㎎,0.7밀리몰) 및 에틸렌 카보네이트(1.0g,11.4밀리몰)의 용액을 $K_2CO_3$ (500㎎,3.6밀리몰)로 처리했다. 생성된 혼합물을 가열하여 수분을 축출하면서 환류하였다. 19시간후, 에틸렌 카보네이트 추가분(500㎎,5.7밀리몰)을 반응물에 첨가하고 7시간 동안 계속 가열하였다. 혼합물을 $CH_2Cl$(50밀리리터)로 희석하고 $H_2O$ 100ml씩으로 3회 추출했다. $CH_2Cl_2$ 용액을 건조시키고($Na_2SO_4$) 증발건고시켰다. 잔사를 $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_4OH$(92.5 : 7.5 : 0.5)로의 $CH_2Cl_2$ 1-L 구배를 사용하여 실리카겔 플래쉬 컬럼상에서 크로마토그래프하고 1ℓ의 후자 용매로 처리하여 2개의 생성물을 얻었다. Rf가 보다 높은 생성물은 에리쓰로마이신 에놀 에테르의 탄산염과 동일하였다.

제2의 생성물이 화합물 2이다 : 수율 : 215 ㎎

IR($CHCl_3$) : 1796, 1727$cm^{-1}$

$^1H$ NMR($CDCl_3$) : δ5.19(d,H-11),4.16(dd,H-3H과 중첩 H-13), 1.58 및 1.56(2s,8-Me 및 12-Me)

FDMS : m/e=741(M+)

실시예 6

화합물 6의 제조

클로로포름(20ml)중의 상기 화합물 1(1.0g,1.4밀리몰)에 80% 브롬화 프로파길(톨루엔중) 12.6ml를 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 3시간 교반하고 용매를 진공에서 제거했다. 잔사를 클로로포름(5ml)에 용해시켰다. 디에틸 에테르를 침전이 나타난 완결될 때까지 첨가했다. 고형물을 여과에 의해 제거하고 2회 재결정화시켰다(클로로포름/에테르). 생성물을 25℃에서 18시간 동안 건조시키고 탈색된 백색 분말로 화합물 6의 827mg(70.8%)을 수득했다.

원소분석[실험치(이론치)] :

C : 56.79(57.55) ; H : 8.02(8.21) ; N : 1.72(1.68) ; Br : 9.39(9.57).

FDMS : $m/z^{+}$ 754(M-Br), 715(M-브롬화프로파길).

$^{1}H$ NMR(300MHZ) : $N(CH_3)_2$은 δ2.26으로부터 δ3.4로 이동했다(6양자).

실시예 7

화합물 5의 제조

클로로포름(2ml)중의 화합물(1(200mg) 및 요오드화 메틸(80ml)을 사용하여, 화합물 6의 제조방법과 유사한 방법으로 화합물 5를 제조했다. 2회의 재결정화 결과 갈색 고체로서 생성물 85mg(35.4%)를 수득했다.

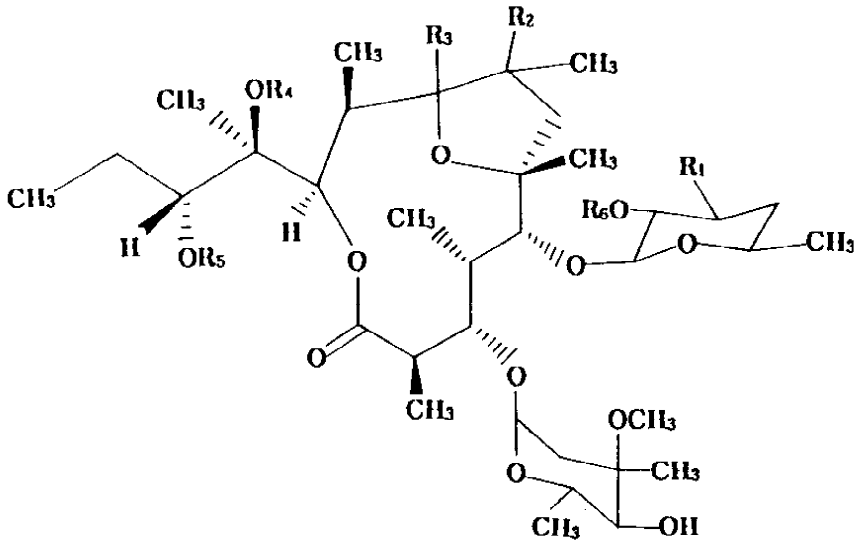
FDMS : $m/z^{+}$ 730(M-1), 715(M-$CH_3I$).

$^{1}H$ NMR(300MHZ) : $N(CH_3)_3$은 δ3.50(9양자).

## *(57) 청구의 범위*

**청구항 1**

활성 성분으로서의 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약제학적 허용가능한 염($R_1$이 $-N(CH_3)_2$인 경우), 및 하나 이상의 약제학적 허용 가능한 담체를 포함하는 위장 운동성 장애 치료용 약제학적 조성물.



(I)

상기 식에서, $R^1$은 $-N(CH_3)_2$ 또는 $-[N(CH_3)_2R]^{+}X^{-}$이고 ; R은 $C_1$-$C_6$-알킬, $C_2$-$C_6$-알케닐, $C_2$-$C_6$-알키닐 또는 벤질이고 ; $R_2$ 및 $R_3$ 각각 H이거나 함께 결합을 형성하며 ; $R_4$ 및 $R_5$는 독립적으로 H 또는 $C_1$-$C_4$-아실이거나 카보닐 그룹과 함께 5-원의 사이클릭 탄산염을 형성하고 ; $R_6$는 H 또는 $C_1$-$C_4$-아실이며 ; $X^{-}$는 할로겐화물, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, $C_1$-$C_3$-알킬설포네이트 또는 아릴설포네이트이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 화합물의 $R_1$이 $-N(CH_3)_2$이고, $R_2$ 및 $R_3$가 함께 결합을 형성하고, $R_4$, $R_5$ 및 $R_6$가 H인 조성물.

**청구항 3**

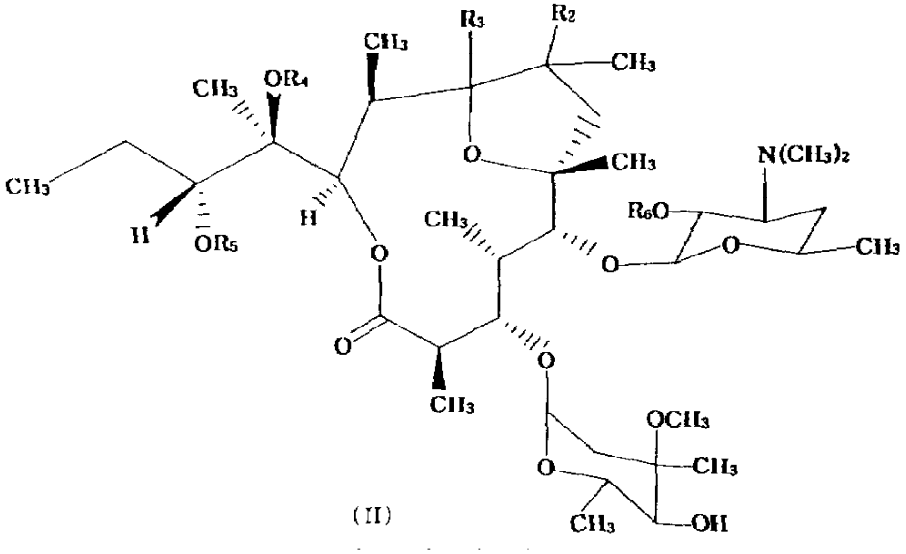
$R_1$이 $-[N(CH_3)_2R]^+X^-$인 제1항 또는 2항에서 정의한 상기 일반식(I)의 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, R이 $C_1$-$C_6$-알킬이고, $R_2$ 및 $R_3$가 함께 결합을 형성하고, $R_4$, $R_5$ 및 $R_6$가 H인 화합물.

**청구항 5**

하기 일반식(II)의 메크로리드와 알킬화제를 반응시킴을 포함하는 $R_1$이 $-[N(CH_3)_2R]^+X^-$인 제3항 또는 제4항에서 정의한 일반식(I) 화합물의 제조방법.




(II)

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 일반식(I)의 화합물에서, $R_1$이 $-(CH_3)_2$이고, $R_2$ 및 $R_3$가 함께 결합을 형성하고, $R_4$ 및 $R_5$가 카보닐 그룹과 함께 5원의 사이클릭 탄산염을 형성하고, $R_6$가 H인 조성물.

**청구항 7**

$R_1$이 $-(CH_3)_2$이고, $R_2$ 및 $R_3$가 함께 결합을 형성하고, $R_4$ 및 $R_5$가 카보닐 그룹과 함께 5원의 사이클릭 탄산염을 형성하고, $R_6$가 H인 제1항에서 정의한 상기 일반식(I)의 화합물.