

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07H 17/00

(45) 공고일자 1985년07월02일
(11) 공고번호 85-000963

| | | | |
|------------|--|-----------|---------------|
| (21) 출원번호 | 특1983-0003895 | (65) 공개번호 | 특1984-0006671 |
| (22) 출원일자 | 1983년08월20일 | (43) 공개일자 | 1984년12월01일 |
| (30) 우선권주장 | 441981 1982년11월15일 미국(US) | | |
| (71) 출원인 | 화이자 인코포레이티드 월리암 데이비스 흄 미합중국 뉴요오크 이스트 42번 스트리트 235 | | |

(72) 발명자 진 미카엘 브라이트
미합중국 코네티커트 뉴런던 그로톤, 타일터 애비뉴 329
(74) 대리인 이병호

심사관 : 최익하 (책자공보 제1086호)

(54) N-메틸 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A 및 그 중간체의 제조방법

요약

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

N-메틸 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A 및 그 중간체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제로 유용한 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A의 신규 유도체 및 그의 중간체의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 특히 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 N-메틸 유도체, 그의 약학적으로 무독한 산부가염, 알카노일 유도체, 및 그의 중간체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

에리스로마이신 A는 발효에 의해 생산되는 마크릴라이드 항생물질이며 미합중국 특히 제2653899호에 기술되어 있다. 에리스로마이신 A의 여러가지 유도체를 제조하여 그의 생물학적 및/또는 약동력학적 특성을 변경시키고자 시도해오고 있다. 모노-및 디카복실산과의 에리스로마이신 A에르테르는 각각 Antibiotics Annual, 1953-1954, Proc. Symposium Antibiotics (Washington, D.C.), Pages 500-513 및 514-521에 보고되어 있다.

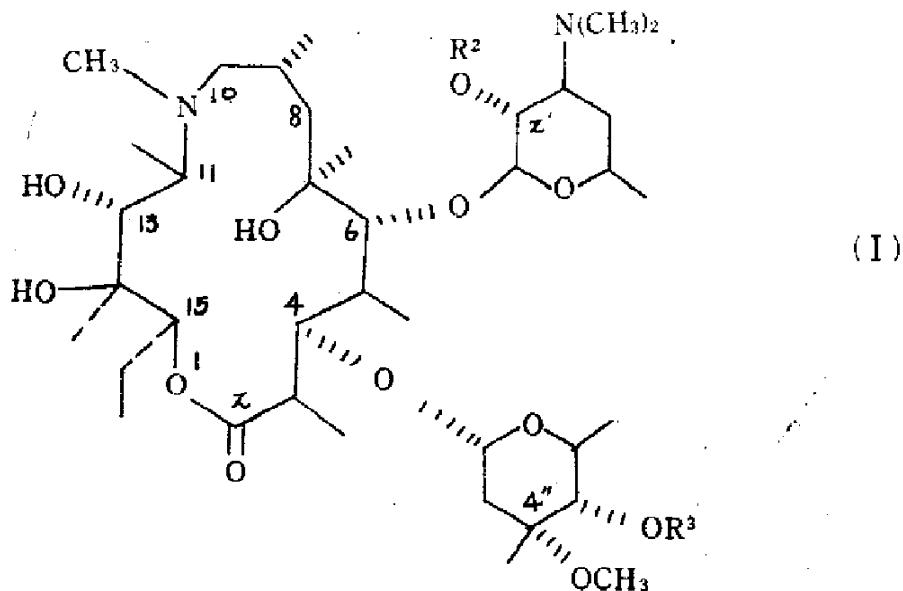
미합중국 특허 제3,417,077호에는 에리스로마이신 A의 사이클릭 카보네이트 에스테르가 활성 항균제로 기술되어 있는데, 이는 에리스로마이신 A와 에틸렌 카보네이트의 반응생성물이다.

1982년 5월 4일 특허된 미합중국 특허 제4,328,334호에는 항균 활성을 갖는 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A, 그의 N-아실-및 N-(4-치환된 벤젠설포닐)유도체 및 그 제조방법이 기술되어 있다.

3급 아민을 포함하는 화합물의 1급 및/또는 2급 아민 그룹의 알킬화는 일반적으로 복잡하다. 그런 화합물에서는 통상 알킬화시키기 전에 3급 아민을 N-옥사이드로 전환시키므로써 보호한다(Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc, N.Y. 1981, pg 281).

본 발명에 이르러 11-아자-10-데옥스-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 N-메틸 유도체 및 그의 2'-, 4"-및/또는 2', 4"-아세틴-, 프로피오닐, 및 3-카브에톡시프로피오닐 유도체가 그람-양성 및 그람-음성균에 대해 효과적인 항균제임이 밝혀졌다.

본 발명에 따른 화합물은 일반식(I)로 나타낸다.



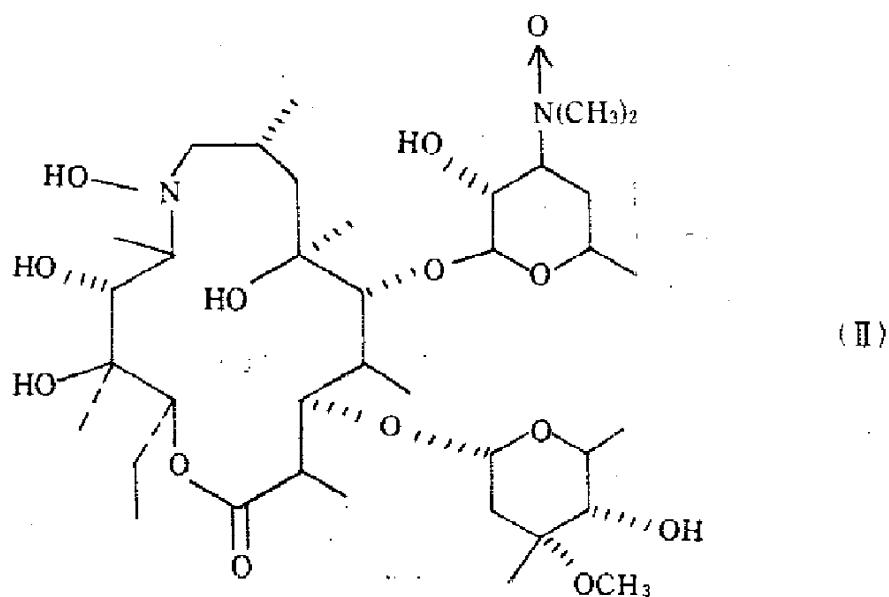
상기식에서

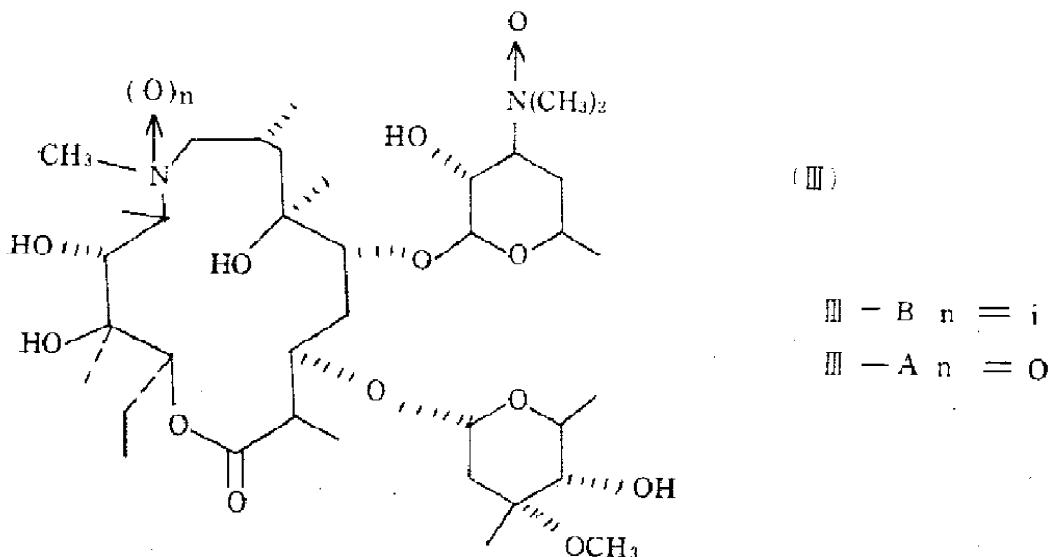
R_2 는 수소, 탄소수 2 또는 3의 알카노일 또는 3-카브에톡시프로오닐이며 ; R_3 는 수소, 탄소수 2 또는 3의 알카노일 또는 3-카브에톡시프로피오닐이다.

일반식 (1)화합물과 동일한 목적을 위해 그의 약학적으로 무독한 산 부가염 역시 유효하다.

이러한 영에는 염산염, 브롬화수수산염, 황산염, 인산염, 포르메이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 부리레이트, 시트레이트, 글리콜레이트, 락테이트, 타트레이트, 말리에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 스테아레이트, 만델레이트, 파모에이트, 벤조에이트, 석시네이트, 락테이트, P-톨루엔설포네이트 및 아스파르테이트가 포함되나 이로 제한되진 않는다.

본 발명은 또한 구조식(Ⅱ) 및 일반식(Ⅲ)의 중간체의 제조방법을 포함한다 :





본 발명에 따른 일반식(I)화합물은 N-메틸-11-아자-4-O-(L-클래디노실)-6-O-(D-데소사미닐)-15-에틸-7,13,14-트리하이드록시-3,5,7,9,12,14-헥사메틸옥사이클로펜타데칸-2-온으로 명명될 수 있다. 그러나, 편의상, 본 명세서중에서는 11-아자-10-데옥스-10-디하이드로 에르스로마이신 A의 N-메틸 유도체라 칭하는데, 이 명명법은 미합중국특허 제4,328,334호에서 사용되었다.

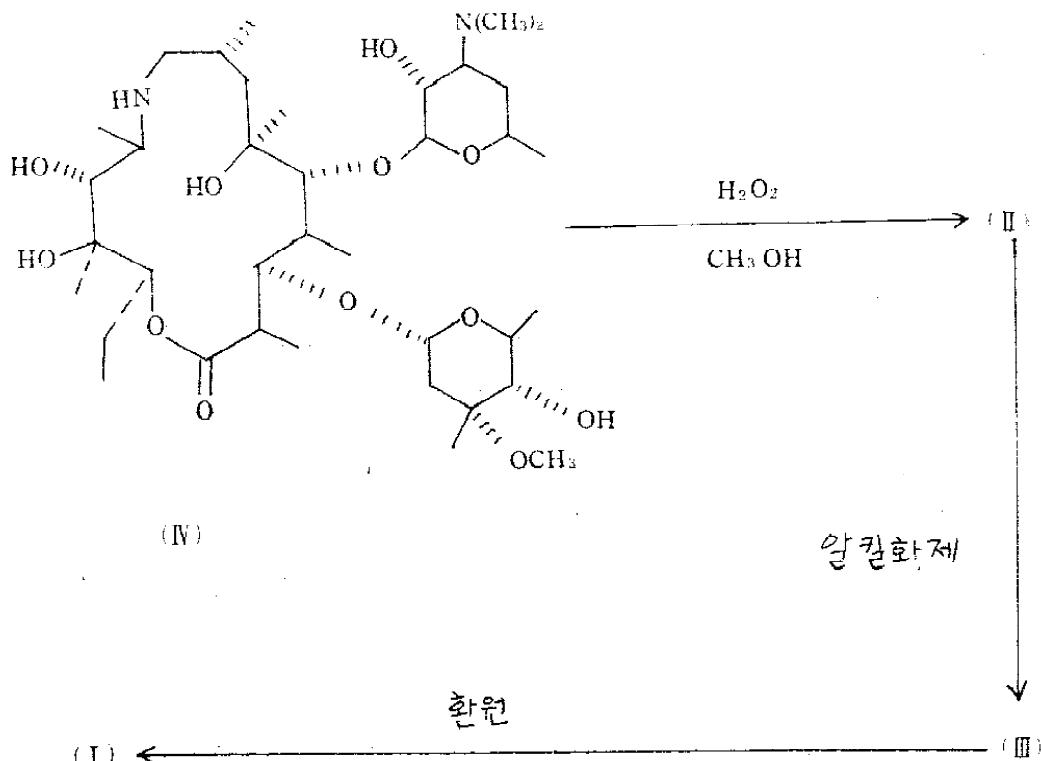
구조식(II)화합물($R_2 = R_3 = H$)은 마찬가지로, N-하이드록시-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에르스로마이신 N'-옥사이드로 명명되는데, N'-옥사이드는 데소사미닐 부위의 디메틸아미노 그룹상에 존재하는 옥사이드를 말한다. 알킬화된 구조인 구조식(II-B)화합물($R_2 = R_3 = H$)은 N-메틸-11-아자-10-데옥스-10-디하이드로에리스로마이신 비스 N-옥사이드로 명명한다. 구조식(III)의 11-아자 원자에 관한 입체화학 특성은 아직 밝혀지지 않았다. 그러나, 구조식(III-B)은 부분입체이성체를 포함한다.

상기 사용된 명명법 대신에, 하기 구조식(IV)의 모 화합물을 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리스로마이신 A로 명명할 수 있다. 이에 따르면 R_2 및 R_3 가 각각 수소인 일반식(I)화합물은 9-데옥소-9a-메틸-9a-아자-9-호모에리스로마이신 A로 명명한다.

일반식(I)화합물 및 그의 약학적으로 무독한 산부가영은 그람-양성 미생물(예, 스타필로코커스 오레우스 및 스트렙토코커스 파이오제네스) 및 그람-음성미생물(예, 패스투렐라 멀토시다 및 나이세리아시카)에 대해 효과적인 항균제이다. 또한 본 화합물을 해모필루스에 대해서도 상당한 시험관내 활성을 나타낸다. N-메틸 유도체(일반식(I), $R_2=R_3=H$)가 해모필루스에 대한 시험관내 활성에 있어, 에리스로마이신 A 및 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A보다 우수하다.

N-메틸 유도체(일반식I)가 그람-양성 및 그람-음성 미생물에 대해 놀랍게도 경구 활성을 보인다. 일반식(I) ($R_2=R_3=H$)의 N-메틸 유도체는 상당한 생체내 활성을 나타내는 반면에 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A는 실질적인 생체내 경구 활성을 나타내지 않는다.

11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 N-메틸 유도체(일반식(I))는 다음 반응식에 따라 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A(구조식(IV))로부터 제조한다 :



11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 산화는, 반응-불활성 용매(즉, 반응 조건 하에서 반응물 또는 생성물과 반응하여 원치 않는 물질을 생성하지 않는 용매)중에서, 과산화수소 또는 퍼아세트산, 퍼벤조산, *m*-클로로퍼벤조산, 퍼말레산 및 퍼프탈산 같은 과산을 산화제로 사용하여 이루어진다.

용매의 선택은 부분적으로는 사용되는 산화제에 달려있다. 과산화수소 또는 퍼아세트산같은 수용성 산화제를 사용하는 경우에는 수흔화성 용매를 사용해야 하며, 수용성이 낮은 산화제(예. 퍼벤조산 또는 m -클로로퍼벤조산)를 사용하는 경우에는, 반응 혼합물을 단상(singe phase)로 유지시키기 위해 일반적으로 수성 반응 혼합물을 피한다.

이런 경우 사용하기 적절한 용매로는 메틸렌 클로라이드, 퀼로로포름, 에테르(예. 디옥산, 테트라하이드록시프릴)가 있다.

산화반응은 주위온도 즉 약 18내지 25°C에서 24시간 이내에 이루어진다. 제한적 반응물인 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 최대 전환율을 확실하게 하기 위해 과량의 산화제를 사용한다. 일반적으로, 제한 반응물 1몰당 약 1.0몰 내지 약 35몰의 산화제를 사용한다. 실제에 있어, 경제성을 고려해, 제한 반응물 1몰당 약 5내지 약 15몰의 산화제를 사용한다. 과산화수소는 시판되므로 산화제로써 유리하다. 구조식(II)의 아민 옥사이드는 추출 및 그에 이어 과량의 산화제를 제거 또는 파괴함으로써 분리한다.

이와같이 하여 생성된 구조식(II)의 아민 옥사이드를 산 제거제 존재하에 반응 불활성 용매중에서 메틸요다이드 또는 브로마이드 같은 적절한 알킬화제와 반응시켜 알킬화한다. 이 단계에 유용한 대표적인 반응-불활성 용매는 메틸렌클로라이드, 클로로포름, 테트라하이드로푸란 및 툴루엔이다. 적절한 산 제거제는 알칼리 금속 수산화물 및 탄산염 같은 무기 염기 및 일체 장해 아민 염기(예. 2,6-吕티디)같은 유기아민인데, 이는 사용된 알킬화제를 기준해 적어도 화학량론적 양 사용된다.

앞 퀵한 제는 일방적으로 애미 온사이트 박을 물을 기준해 둘을 내지 100%관료 사용된다.

메틸 요다이드를 알킬화제로 사용하는 경우, 알킬화 반응은 편리하게는 주위온도에서 이루어진다. 메틸 브로마이드를 사용한 경우 알킬화는 주위 온도에서 느리게 진행되어, 수일이 소요된다. 메틸 브로마이드를 사용하는 경우에는, 반응을 촉진하기 위해 상승된 온도, 예를들어 120°C까지의 온도가 바람직하다.

또 다른 알킬화 방법으로는 상기 나열한 바와같은 무기 염기 존재하에 반응 불활성 용매중에서 디메틸설페이트를 사용하는 방법이 있다. 디메틸설페이트를 사용하는 경우의 반응 조건은 메틸 할라이드에 대해 상기 언급한 바와 응사한다.

구조식 (II) 화합물의 알킬화에 의해 생성된 중간체 생성물은 원한다면, 반응 혼합물의 증발 및 그에 이은 무기염을 분리하기 위한 그의 수세척과 같은 표준 공정으로 분리한다. 상기 중간체의 환원 생성물(일반식 I) 또한 충출 같은 표준 공정으로 분리한다.

구조식 (IV)화합물의 산화로부터 생성되는 조생성물의 알킬화 결과 두가지 생성물, 즉 N-메틸-11-아자-10-디옥스-10-디하이드로 에리스로마이신 A의 비스-N-옥사이드로 표시되는 구조식 (III-B)화합물 및 데소사미닐 질소에 옥사이드가 형성된 모노 옥사이드(III-A)가 얻어짐이 밝혀졌다. 후자 화합물은 본 명세서에서 N-메틸-10-디옥소-10-디하이드로 에리스로마이신 A 데소사미닐 N-옥사이드로 표시한다.

상술한 중간체를 상기 반응식의 후속 단계에 사용하기 위해 정제할 필요는 없으며, 반응 혼합물로부터 분리한 조 형태 그 자체로 사용될 수 있다. 편리성 및 경제성을 고려할 때 중간체는 일반적으로 본 발명공정에 사용하기 전에 정제하지 않는다.

반응식의 제3단계이며 최종 단계인 환원 반응은 알킬화 반응 조생성물 또는 개별적인 순수한 알킬화 모노- 및 비스-옥사이드(III-A 및 III-B)에 대해 촉매적으로 또는 화학적으로 이루어진다. 촉매적 환원 반응은 약 1내지 약 70기압의 수소압하에 주위온도(예. 18내지 25°C)에서 반응 불활성 용매중에서 이루어진다. 원한다면 보다 높은 온도 및 압력을 이용할 수도 있으나, 별 이익이 없다.

적절한 촉매는 귀금속 촉매(바람직하게 지지된 형태) 및 옥사이드 같은 기의 염이다. 대표적인 촉매는 Pd/C, Rh, PtO₂ 및 래니니켈이다. 촉매와 기질의 비는 중요하진 않으나 일반적으로 1 : 1 내지 1 : 20이다.

환원 단계를 위한 대표적인 용매로는 C₁-₄알콜, 특히 에탄올, 에틸 아세테이트 및 에테르(예. 테트라하이드로푸란, 디옥산)가 있다.

상기 언급한 불균일(heterogeneous)촉매제 환원이외도, 예를 들어 월킨슨 촉매로 알려진 트리스(트리페닐포스핀)클로로로듐(I)을 사용하는 균일(homogeneous)촉매적 방법을 이용할 수 있다. 상기 반응에 적절한 용매는 불균일 촉매 공정과 관련해 전술한 용매이며 그에 대해 균일 촉매가 가용성인 용매이다. 균일 촉매의 농도는 중요한 것이 아니라, 경제적인 이유에서, 일반적으로는 기질의 중량을 기준해 약 0.01몰%(중량)내지 약 10몰%(중량)범위로 한다.

수소압도 중요한 것은 아니나, 편의상 일반적으로 약 1내지 약 70기압의 범위로 한다.

불균형 및 균일 촉매작용에 관한 상기 언급중, 사용되는 촉매량이 "촉매적"이라는 용어의 통상 관례로 볼때는 그 용어와 부합되지 않으나, 그 양이 존재치 않는 경우에는 반응이 전혀 일어나지 않으므로, 본 명세서에서는 촉매적이라고 간주한다.

불균일 또는 균일 촉매적 환원반응의 온도는 중요치 않으며, 약 20°C 내지 약 100°C이다. 바람직한 온도범위는 20°C 내지 80°C이다.

알킬화 아민 옥사이드(III-A 및 III-B)의 화학적 환원은 나트륨 보로하이드라이드, 나트륨시아노보로하이드라이드 같은 금속 하이드라이드, 피리딘-SO₂ /요드화칼륨, 또는 아연/빙초산에 의해 이루어진다.

R² 및/또는 R³가 알카노일인 일반식(I)화합물을 표준 아실화공정(Jones et al., J.Med Chem. 15,631(1972); Banaszek et al., Roczn. Chem. 43,763(1969))에 의해 편리하게 제조된다. 2'- 및 4"-하이드록시 그룹은 피리딘 중에서 적절한 산 무수물(예. (R₂CO)₂O)에 의해 아실화된다. 2', 4"-에스테르를 메탄올로 가용매 분해하여 4"-에스테르를 생성한다.

2'-아세틸-4"-프로피오닐-등의 혼합 에스테르는 Jones등이 혼합에스테르에 관한 기술한 방법(J.Med. Chem. 15,631(1972))에 따라 탄산칼륨의 존재하에 반응 불활성 용매 중에서 무수아세트산에 의해 4"-에스테르(R₃=프로피오닐)를 아실화시켜 쉽게 생성된다.

본 발명 화합물의 산부가염은 일반식(I)화합물을 반응 불활성 용매중에서 적절한 산 적어도 동물량과 반응시키거나, 하이드로클로라이드염의 경우에는 피리디늄 하이드로클로라이드와 반응시켜 쉽게 제조한다. 일반식(I)화합물에는 하나 이상의 염기성 그룹이 존재하므로, 모든 염기성 그룹을 충족시키시에 충분한 산을 가하면 다중산(polyacid)부가염이 생성된다. R₂ 가 알카노일인 일반식(I)화합물의 산부가염을 제조하는 경우, 알카노일 그룹의 가용매 분해를 막기위해 용매로써 이소프로판올을 사용한다. 산부가염은 여과에 의해(반응 불활성 용매에 불용성인 경우), 산부가염의 비-용매 첨가에 의한 침전에 의해, 또는 용매 증발에 의해 회수한다.

구형 또는 타원형인 구균과 같은, 여러종류의 그램-양성 미생물 및 그램-음성 미생물은 일반식(I)화합물에 대해 감수성을 보인다. 그들의 시험관내 활성은 뇌-심장 침출 배지에서 여러 미생물에 대한 통상의 2배 계열 희석법에 의한 시험관내 시험으로 쉽게 입증된다. 그의 시험관내 활성을 고려할 때 연고제, 크림제의 형태로 병설 기구등의 소독 목적에 외용하거나, 또한 수 처리용, 슬라임 처리용, 페인트 및 목재 방부용 산업적 항미생물제로 유용하다.

외용등의 시험관내 용도를 위해, 선택한 생성물을 식물유 또는 광유 같은 약학적으로 무독한 담체 또는 에몰리엔트 크림과 혼합하는 것이 편리하다. 마찬가지로, 물, 알콜, 글리콜 또는 그 혼합물 같은 액체 담체 또는 용매 또는 다른 약학적으로 무독한 불활성 매질(활성성분에 어떠한 나쁜 영향도 미치지 않는 매질)에 용해하거나 분산시킬 수 있다. 그러한 목적을 위해 총 조성물의 중량을 기준해 활성 성분의 농도를 약 0.01중량%내지 약 10중량%로 하면 일반적으로 적합하다.

또한, 본 발명의 많은 화합물은 그램-양성 및 그램-음성 미생물에 대해 사람을 포함하여 동물에 있어 경구 및/또는 비경구투여시 생체내 활성을 보인다. 그의 생체내 활성은 감수성 미생물에 관한 재한되며, 거의 균일한 체중의 마우스를 시험 미생물로 감염시킨뒤 시험화합물로 경구 또는 피하처리하는 통상의 시험과정으로 구해진다. 실제에 있어, 마우스(예. 10마리)에 LD₁₀₀(시험동물의 100%사망을 초래하는 미생물의 최저농도)의 약 1내지 10배를 함유하는 적절히 희석한 배양물을 복강내 접종한다. 이와 동시에 대조시험을 행하는데, 시험 미생물의 가능한 독력 변동을 조사하기 위해 보다 낮은 희석배수의 접종물을 마우스에 투여한다. 접종한지 30분, 4시간, 24 및 48시간 후에 시험화합물을 투여한다. 최종 처리 4일후 살아남은 마우스를 센다.

생체내로 사용할 때, 본 신규 화합물을 체중 kg당 1일 약 1mg내지 약 200mg를 경구 또는 피하 또는 근육주사 등의 비경구 경로로 투여할 수 있다. 적절한 용량범위는 체중 kg당 1일 약 5mg내지 약

100mg이며, 바람직하게 체중 kg당 1일 약 5mg이다. 비경구 주사에 적합한 담체는 물, 등장성 염수, 등장성 텍스트로스, 링거액 같은 수성 담체 또는 식물성 지방유(면실유, 피넛유, 옥수수유, 호마유), 디메틸실록사이드 같은 비수성 담체 또는 제제의 치료학적 효율에 영향을 미치지 않으며 사용된 용량 또는 비율에서 무독한 다른 비수성 담체(글리세롤, 프로필렌 글리콜, 솔비톨)일 수 있다. 또한 액제의 사용전 예비제제로 적합한 조성물을 유리하게 제조할 수 있다. 그런 조성물은 액체 희석제(예. 프로필렌 글리콜, 디에틸, 카보네이트, 글리세롤, 솔비톨등), 완충제 히알루로니다아제, 국소 마취제 및 바람직한 약리적 특성을 부여하는 무기염을 포함할 수 있다. 이들 화합물은 또한 고체 희석제, 수성 담체, 무독성 유기용매를 포함한 여러가지 약학적으로 무독한 불활성 담체와 혼합하여 캡슐제, 정제, 로젠지, 트로치제, 무수흔합물, 혼탁제, 액제, 엘릭서제 및 비경구 액제 또는 혼탁제로 제형화할 수 있다. 일반적으로 본 화합물은 총 조성물의 약 0.5중량%내지 약 90중량%농도에서 여러 제형으로 사용된다.

다음 실시예에서 생성된 생성물의 양 또는 수율은 최대치가 아니다. 후술 실시예는 단지 본 공정 및 그로부터 수득할 수 있는 생성물을 설명할 뿐이다.

[실시예 1]

N-하이드록시-11-아자-10-데وك소-10-디하이드로-에리스로마이신 A N'-옥사이드(구조식 II).

11-아자-10-데옥스-10-디하이드로에리스로마이신 A(10.0g)를 40mI의 메탄올에 용해한 용액에, 교반하면서 30%수성 과산화수소 총 50mI를 5내지 10분에 걸쳐 적가한다. 주위온도에서 밤샘 교반한후, 반응흡합물을 교반한 슬러리(얼음 200g, 에틸아세테이트 200mI 및 물 100mI)에 놓는다. 옥도-전분시험이 음성으로 나타날때까지 포화 수성 나트륨 살피트를 주의해 적가하여 과량의 과산화 수소를 제거한다. 층이 분리된다; 수층을 매회 200mI의 에틸 아세테이트로 2회 세척하고, 세가지 유기 추출물로 합해 무수황산 나트륨 상에서 탈수시키고, 증발시켜 조 N-하이드록시-11-아자-10-데옥스-10-디하이드로에리스로마이신 A N'-옥사이드를 무색 포말상 물질(8.6g)로써 생성한다.

조생성물을 후술한 제조공정에 그대로 사용해도 만족스럽다는 것이 입증되었는데, 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 : 농수산화암모늄 용매개 (12 : 1 : 0.1)를 용출제로 하여 실리카겔크로마토그래프하므로써 쉽게 정제할 수 있다. 칼럼의 진행과정은 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 : 농수산화암모늄(9 : 1 : 0.1)을 사용한 실리카겔판상 박층 크로마토그래피로 추적한다. 바닐린시약 [에탄올(50ml) : 85% H₃P₄ 0(50ml) : 바닐린(1.0)]을 분무하고 열을 가해 확인한다. ¹Hnmr (CDCl₃) δ 3.21[6H,s, (CH₃)₂N → O], 3.39(3H,s, 클라디노스 CH₂O-)MS : 주피크 m/s 576(데소사민의 분열로 생성된 이온-, 418(아글리콘 이온-두 당류). 두 피크는 아글리콘내의 -N-아기애 관해 특징적이다.

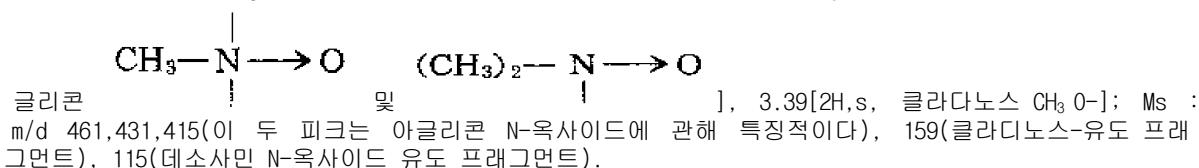
마찬가지 밤벌이로, 단과산화수소 대신 틀양의 퍼아세트산을 사용하여 둥일 화합물을 제조한다.

[실시예 2]

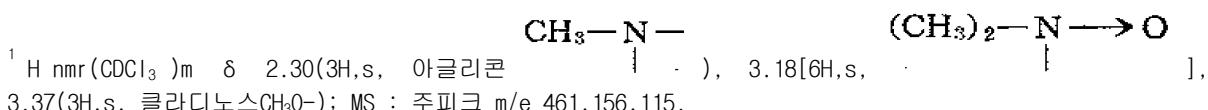
N-메틸-11-아자-10-데وك소-10-디하이드로에리스로마이신 A 비스-N-옥사이드(구조식 (III-B)).

N-하이드록시-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A N'-옥사이드(4.83g), 메틸렌 클로라이드(100mL) 및 고형 무수 탄산칼륨(69.7g)의 혼합물을 교반하고, 여기에 15.7mL(35.8g)의 요도메탄올을 질소 하에 2분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 주위온도에서 3.5시간 질소 하에 교반하고 생성된 고체를 여과하여 회수한다. 필터 케이크를 메틸렌 클로라이드(250mL)로 세척하고, 여액 및 세척액을 합하고, 물(300mL)을 가하고, 격렬히 교반한 뒤 pH를 11로 맞춘다. 유기층을 분리하여 무수 황산나트륨으로 털수시키고 농축하여 조생성물을 무색 포말상 물질(4.36g)로 수득한다.

조생성물은 후술된 환원 공정에 사용하기 적합하다고 인정되나, 230내지 400메쉬 실리카겔(실리카겔 /조물질 약 45/1(중량))을 이용하여, 아세톤/메탄올=4/1(용량)을 사용한 "플래시(flash)법"에 의해 용출시 키는 "플래시"실리카겔 크로마토그래피[W.Clark Still, et al., J.Org. Chem. 43, 2923(1978)]에 의해 쉽게 정제할 수 있다. 수집된 10ml분획중 박충크로마토그리피(TLC용출계 : 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 : 농 수산화암모늄=6 : 1 : 0.1 ; 바닐린 : 85% H₃PO₄ : 에탄올 지시약을 실리카겔 판상에 분무하고 열을 가함)에 의해 순수한 비스 N-옥사이드로 확인된 분획을 합한다. 1g의 조생성물로부터 128mg의 순수한 비스-옥사이드를 수득한다. ¹Hnpr(CDCl₃) δ 3.20[9H, 브로드 s, 아



상술한 크로마토그래프 과정에서 조생성물로부터 극성이 보다 약한 제2생성물을 수득한다 : N-메틸-11-아자-10-데온소-10-디하이드로에리스로마이신 A데소사미닐-N-올사이드(246mg).



[실시예 3]

N-메틸-11-아자-10-데온소-10-기하이드록시에리스로마이신 A

N-메틸-11-아자-10-데오소-10-디하이드로에리스로마이신 A 데소사미닐 N-올사이드 및 N-메틸-11-아자

-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A

비스-N-옥사이드(4.36g)로 이루어진 실시예 2의 조생성물을 150ml의 무수 에탄올에 용해한 용액을 파르장치(3.52kg/m^2 ; 탄소상 10%팔라듐 촉매 8.0g; 주위온도)상에서 11/4시간 수소화한다. 촉매를 여과하고, 여액을 증발건고하여 무색 포말상 물질(4.3g)을 수득한다. 조생성을 메틸렌 클로라이드(100ml)에 녹이고 물(100ml)과 함께 교반하여 pH를 8로 맞춘다. 유기 및 수증을 분리한다. 수증을 매회 50ml의 메틸렌클로라이드로 2회 추출하고 세가지 유기 추출물을 합해, 무수 황산나트륨 상에서 탈수하고 증발시켜 무색 포말상 물질(3.0g)을 수득한다. 전 샘플을 11ml의 더운 에탄올에 용해하고, 용액이 약간 흐릿해질때까지 물을 가한다. 밤새 정치시키면, 융점이 136°C(분해)인 표제 생성물 1.6g이 결정화한다. 동일 과정으로 재결정화하면 융점은 142°C(분해)로 상승된다. $^1\text{H nmr}$ (CDCl_3) δ 2.31 [6H,s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$], 2.34[3H,s 아글리콘 $\text{CH}_3-\text{N}-$]; $^{13}\text{C nmr}$ [CDCl_2 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ 내부표준] ppm 178.3(락톤, C=O), 102.9 및 94.8(C-3, C-5), 41.6(아글리콘 $\text{CH}_3-\text{N}-$), 40.3[($\text{CH}_3)_2\text{N}-$]; MS : m/e 590, 432, 158.

[실시예 4]

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A

실시예 2의 순수한 N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A의 비스-N-옥사이드(20mg)를 실시예 3의 과정에 따라 수소화한다. 용출제를 메틸렌 클로라이드 : 메탄올 : 농 수산화암 모늄(9 : 1 : 0.1)을 사용하고 실리카겔판상 지시제로써 바닐린 분무제를 사용(실시예 2참조)한 박층 크로마토그래피 결과 단일, 균일 생성물임을 확인한다. 그의 $^1\text{H nmr}$ 및 TLC Rf결과는 실시예 3의 생성물과 동일하다. 수율 : 60%

[실시예 5]

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 데소사미닐-N-옥사이드 및 N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 비스-N-옥사이드로 이루어진 실시예 2의 조생성을(10.0g)을 150ml의 무수에탄올 용해한 용액을 파르 장치[3.52kg/m^2 ; 15g의 래니-니켈 촉매(수-습윤 슬러지); 주위온도]에서 11/2시간 수소화한다. 실시예 3과 완결지으면 TLC Rf값은 실시예 3에서와 동일한 표제 생성물 8.5g을 수득한다.

[실시예 6]

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디디하이드로에리스로마이신 A

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 데소사미닐-N-옥사이드(15mg)를 에탄올(5ml)에 용해한 용액을 5mg의 5% Pd-C촉매를 이용하여 2psi에서 3시간동안 수소화한다. 촉매를 여과하고 진공에서 용매를 제거하여 표제 화합물(98%수율)을 무색 포말상 물질로써 생성한다. 그의 $^1\text{H nmr}$ 및 TLC Rf값은 실시예 3에서와 동일하다.

[실시예 7]

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 하이드로클로라이드

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A(0.2g, 0.27mmole)를 50ml의 에탄올을(무수)에 용해한 용액에 동물량의 염화수소를 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한다. 용매를 감압하에 증발시켜 제거하여 모노-하이드로클로라이드염을 생성한다.

마찬가지 방법으로, N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A의 하이드로브로마이드, 아세테이트, 설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 글리콜레이트, 스테아레이트, 파모에이트, p-톨루엔설포네이트, 벤조에이트 및 아스파르테이트염을 제조한다.

이 과정을 2배량의 산을 사용하여 반복하면 상기 N-메틸 유도체의 이-산 염이 생성된다.

[실시예 8]

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 비스-하이드로클로라이드

2.00g의 N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A를 50ml의 메틸렌 클로라이드에 용해한 용액에, 308mg의 피리디늄 하이드로클로라이드를 25ml의 메틸렌 클로라이드에 용해한 용액을 수분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 농축시켜 약한 포말상 물질(2.35g)을 생성하고 이를 125ml의 물준재하에 완전히 분쇄한다. 투명한 수용액을 경사하여 수-불용성 잔사와 분리하고 이를 동결 건조시켜 N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A의 비스-하이드로클로라이드 염을 무색 무정형 포말상 물질(1.21g)로 수득한다.

$\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_{12}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$ 의 분석치.

계산치 : 8.65% Cl

실측치 : 8.89% Cl

수용성 생성물의 일부를 수성 중탄산나트륨으로 처리하여 N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A 유리염기의 경우와 동일한 TLC Rf 특성을 나타내는 수-불용성 생성물을 수득한다.

[실시예 9]

2',4"-디아셀릴-N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A

N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A(1.5g, 2mmole)를 피리딘(50ml) 및 무수 아세트산(30ml)에 용해한 실온에 3일간 정지시킨다. 이를 얼음에 부어 20%NaOH(W/W)용액으로 pH를 9로 맞춘다. 혼합물을 클로로포름(3×50ml)으로 추출한뒤, 추출물을 합해 건조하고(K₂CO₃상에서)감압 하에 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

아실화제로써 무수 프로피온산 또는 무수 3-카브에톡시프로피온산을 사용하여 상기 과정을 반복하면 상용하는 2',4"-디아실 유도체가 생성된다.

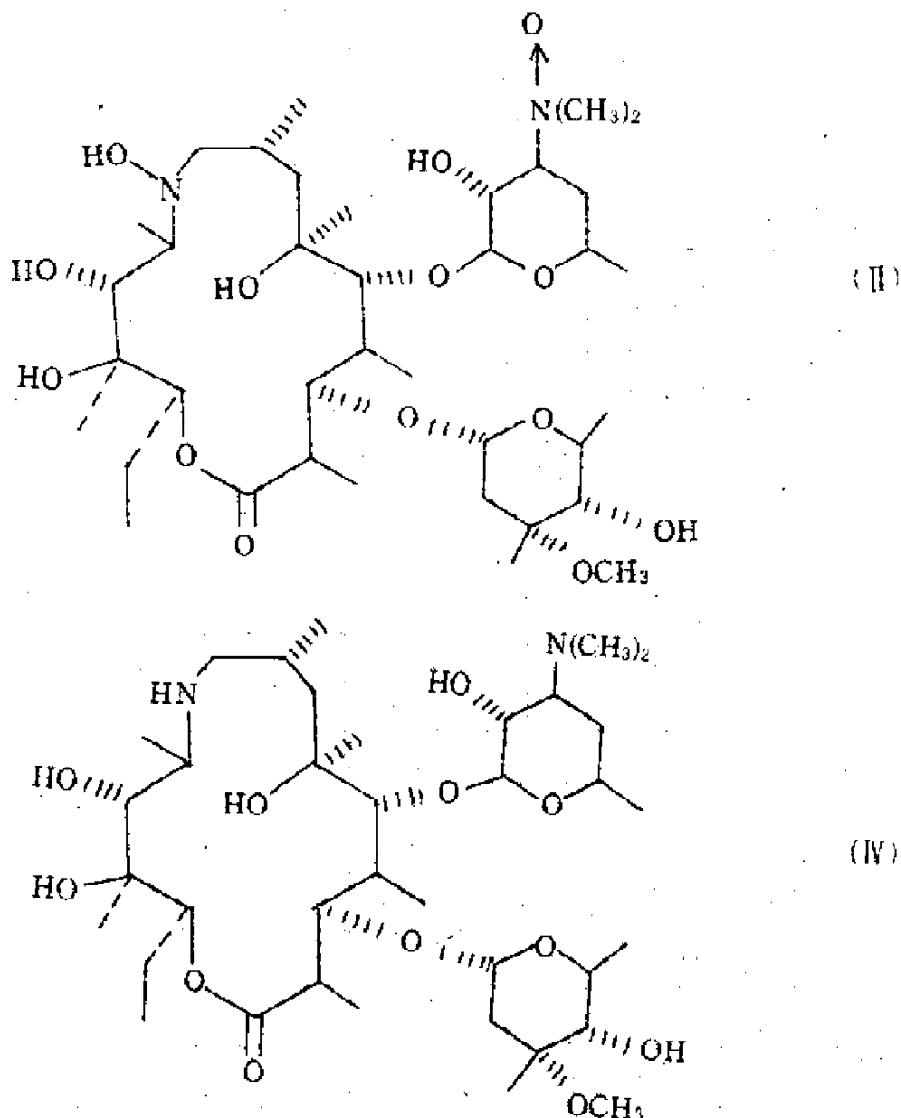
[실시예 10]**4'-아세틸-N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A**

2',4"-디아셀릴-N-메틸-11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A(1.0g)를 100ml의 메탄을 에 용해하여 실온에서 3일간 정지시킨다. 감압하에 메탄을 증압시켜 표제 생성물을 수득한다.

실시예 9의 2',4"-디프로피오닐-및 2'4"-3-카브에톡시프로피오닐 유도체를 가용매 분해하여 상용하는 4'-프로피오닐-및 4"-3-카브에톡시프로피오닐)-유도체를 생성한다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

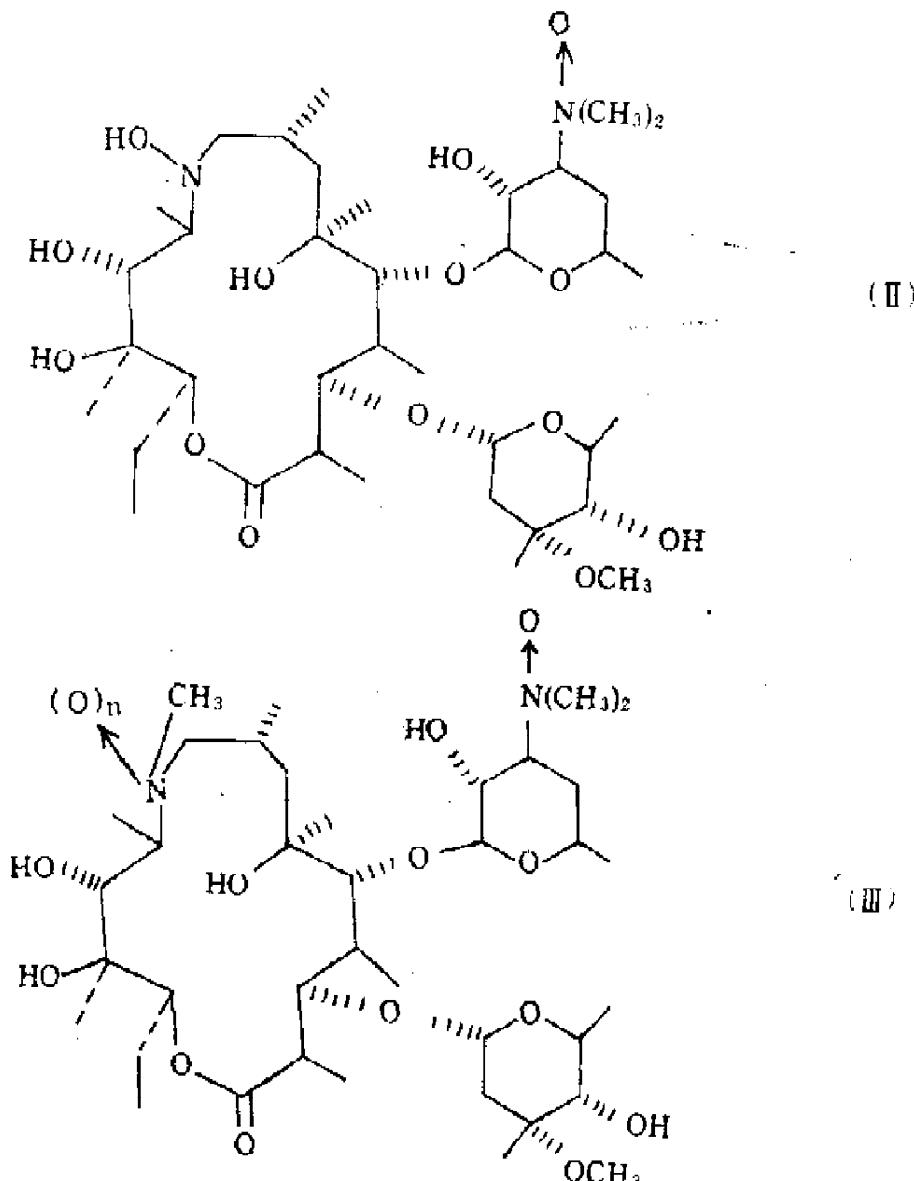
구조식 (IV)화합물을 반응-불활성 용매중에서 산화제와 반응시킴을 특징으로 하여 구조식 (II)화합물을 제조하는 방법.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 산화제가 과산화수소인 방법.

청구항 3

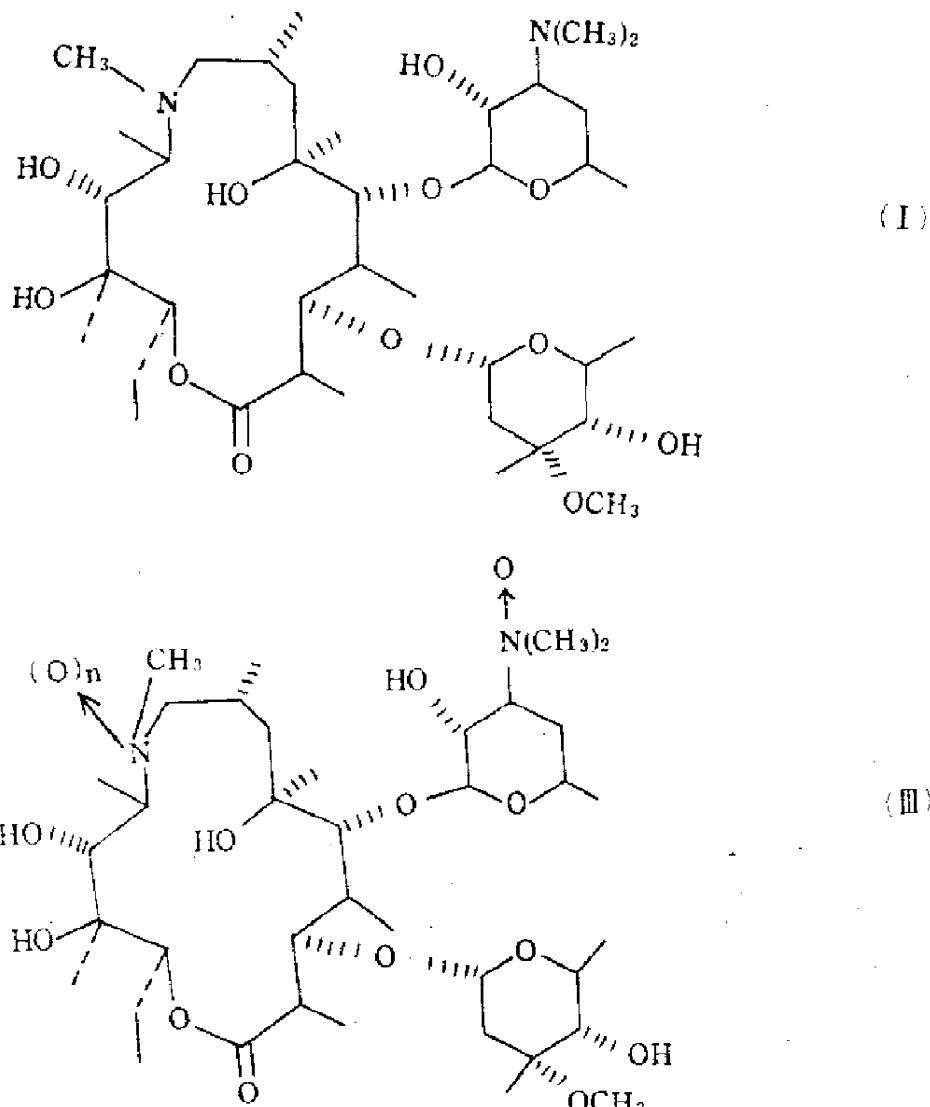
구조식 (II)화합물을 산 제거제 존재하에 반응-불활성 용매중에서 메틸 요다이드와 반응시킴을 특징으로 하여 그의 N-메틸유도체인 일반식 (III)화합물을 제조하는 방법.



상기식에서, n 은 0 또는 10이다.

청구항 4

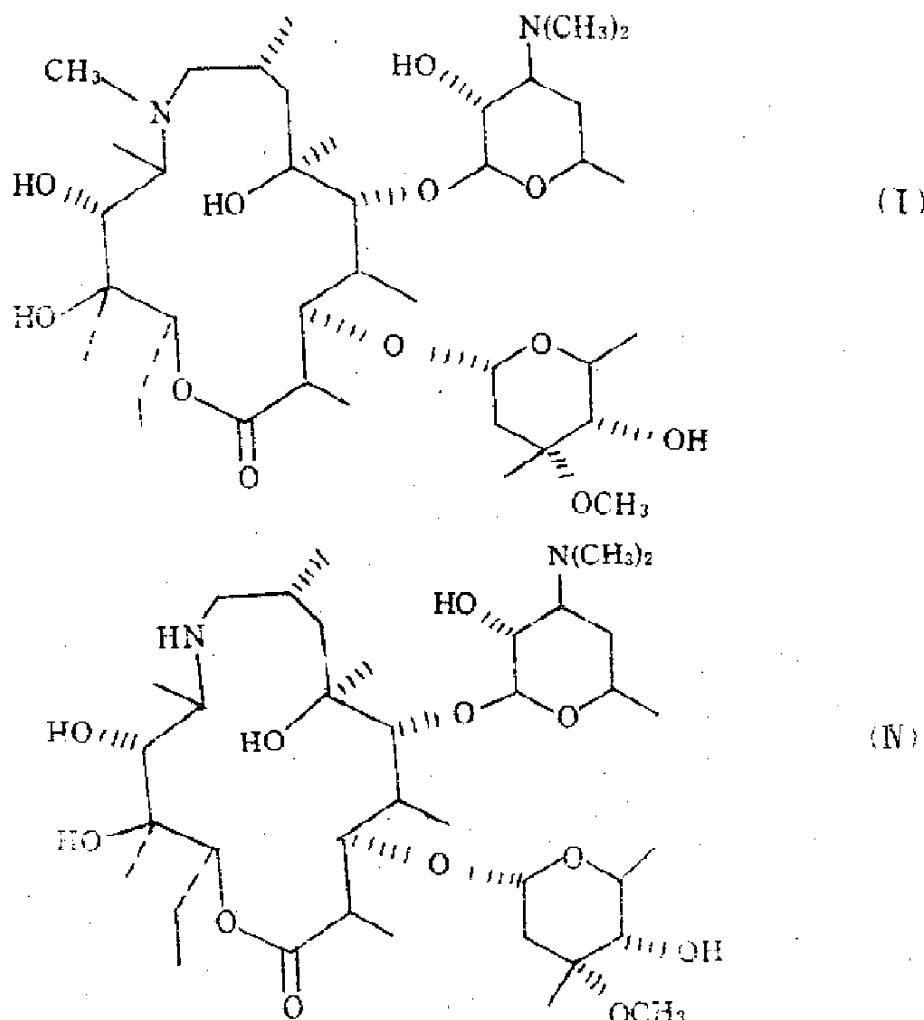
일반식 (III)화합물을 반응-불활성 용매중에서 수소와 반응시킴을 특징으로 하여 구조식 (I)의 N-메틸 11-아자-10-데옥소-10-디하이드로에리스로마이신 A를 제조하는 방법.



상기식에서, n은 0 또는 10이다.

청구항 5

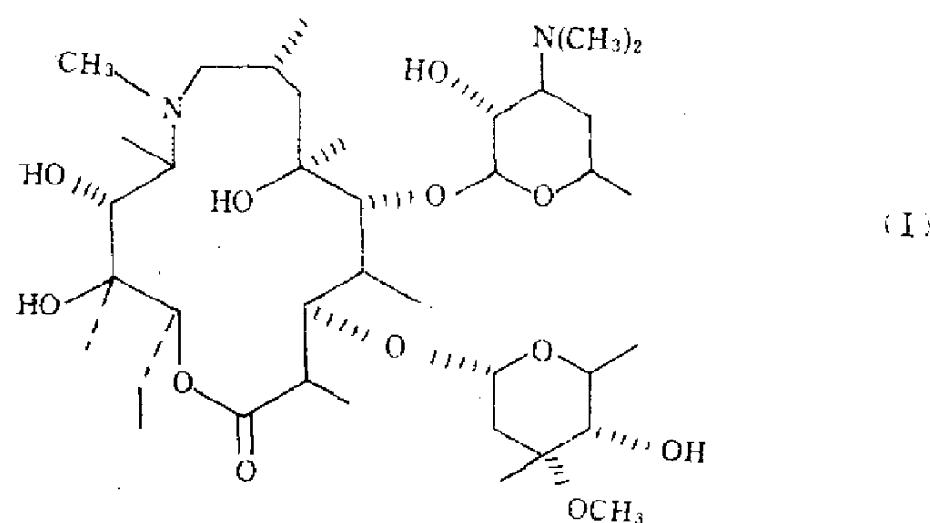
(a) 구조식 (IV)화합물을 반응-불활성 용매중에서 과산화수소로 산화시키고; (b) (a) 단계의 생성물을 산 제거제 존재하에 반응-불활성 용매 중에서 메틸 요다이드를 알킬화하고; (c) (b)단계 생성물을 귀금속 촉매 존재하에 반응-불활성 용매중에서 수소로 환원시킴을 특징으로 하여 구조식 (I)화합물을 제조하는 방법.

**청구항 6**

제5항에 있어서 (c)단계의 귀금속 촉매가 탄소상 팔라듐 또는 래니 니켈인 방법.

청구항 7

제4 또는 5항에 있어서, 계속하여 구조식 (I)화합물을 피리딘중에서 적절한 무수산으로 아실화시켜 다음 일반식 (I)화합물 또는 그의 약학적으로 무독한 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₂는 탄소수 2 또는 3의 알카노일 또는 3-카브에톡시프로피오닐이며; R₃는 탄소수 2 또는 3의 알카노일 또는 3-카브에톡시프로피오닐이다.

