

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년07월13일
C07H 17/08 (2006.01) (11) 등록번호 10-0600463
(24) 등록일자 2006년07월06일

(21) 출원번호 10-2000-7011140 (65) 공개번호 10-2001-0034754
(22) 출원일자 2000년10월06일 (43) 공개일자 2001년04월25일
번역문 제출일자 2000년10월06일
(86) 국제출원번호 PCT/HR1999/000004 (87) 국제공개번호 WO 1999/51616
국제출원일자 1999년04월02일 국제공개일자 1999년10월14일

(81) 지정국
국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

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

(30) 우선권주장 P980189A 1998년04월06일 크로아티아(HR)

(73) 특허권자 폴리바 파마세우즈카 인두스트리야, 디오닉코, 드리스트보
크로아티아 에이치알-10000 자그레브 울리카 그라다 부코바라 49

(72) 발명자 라자레브스키골자나
크로아티아 에이치알-10000 자그레브 바루탄스키 자락 18

코브레헬가브리젤라
크로아티아 에이치알-10000 자그레브 트리그이바나쿠쿨레비카 3

켈네틱펠리코
크로아티아 에이치알-10000 자그레브 마지세바 12

(74) 대리인 특허법인코리아나

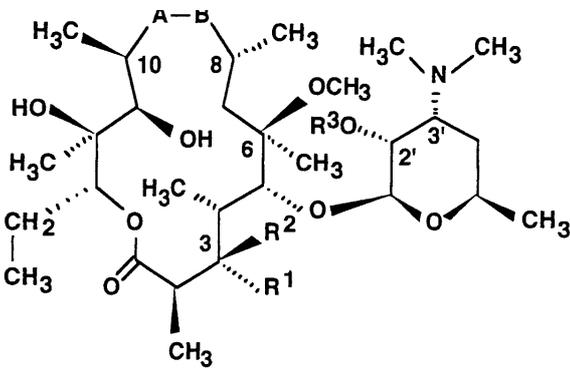
심사관 : 김기연

(54) 항균 활성을 갖는 15-원 락탐 케톨라이드

요약

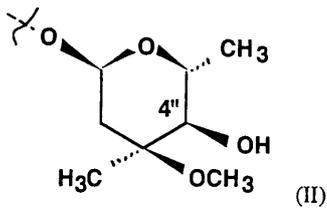
본 발명은 하기 화학식 I 의 화합물 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모- 및 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 균으로부터의 15-원 케토아잘라이드 및 그의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산과의 부가염 및 그의 제조 방법, 중간체 및 약학적 조성물의 제조 방법 뿐 아니라 균 감염 치료를 위한 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



(식 중, A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나, A는 C=O 기를 나타내고 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹ 은 OH 기, 하기 화학식 II 의 L-클라디노실기, 또는 R² 와 함께 케톤을 나타내고,

[화학식 II]



R² 는 수소 또는 R¹ 과 함께 케톤을 나타내고, R³ 는 수소 또는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타낸다).

명세서

기술분야

국제 특허 분류: A 61 K 31/70, C 07 H 17/08

기술적 과제

본 발명은 에리트로마이신 A 마크롤라이드 항생제 균의 새로운 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모- 및 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 균의 새로운 15-원 케토아잘라이드, 중간체 및 그의 제조방법, 그의 약학적으로 허용가능한 무기 및 유기 산과의 부가염, 약학적 조성물의 제조 방법 뿐만 아니라 균 감염증의 치료에 있어서 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

에리트로마이신 A는 마크롤라이드 항생제로, 이것의 구조는 C-9 케톤, 및 C-3 및 C-5 위치에서 분자의 아글리콘 부분에 글리코시드적으로 결합된 두 개의 슈가, L-클라디노스 및 D-데소사민을 갖는 14-원 락톤 고리를 특징으로 한다 (McGuire: Antibiot. Chemother., 1952, 2: 281). 40년 이상에 걸쳐 에리트로마이신 A는 리지오넬라, 미코플라스마, 클라미디아 및 헬리코박터와 같은 균주의 그람-양성적 박테리아로 인한 호흡기 및 생식기 감염증을 치료하기 위한 안전하고 특효적인 항미생물제인 것으로 여겨져 왔다. 구강 제제의 적용 후 생체이용률에서 관찰된 변화인 많은 환자에서의 위 불내성 및 산성 매질에서의 활성 손실은 에리트로마이신 A의 치료적 용도의 주요 단점이다. 아글리콘 고리의 스피로고리화는 C-9 케톤 또는 C-6 및/또는 C-12 위치의 히드록실 기의 화학적 변형에 의해 성공적으로 억제된다. 따라서, 예를 들어 에리트로마이신 A의 C-9 케톤의 히드록실아민 히드로클로라이드로의 옥심화, 수득된 9(E)-옥심의 베크만 재배열 및 이렇게 형성된 6,9-이미노 에테르 (6-데옥시-9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 6,9-고리형 이미노 에테르)의 환원에 의해, 15-원 아자락톤 고리를 갖는 첫번째 반합성 마크롤라이드인 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A가 수득되었다 (Kobrehel G. 등, US Pat. 4,328,334, 5/1982). 에슈weiler-클라크 (Eschweiler-Clark) 공정에 따라 새롭게 삽입된 환내 9a-아미노 기의 환원성 메틸화에 의해, 새로운 아잘라이드 항생제 군의 원형인 9-데옥소-9a-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 (AZITHROMYCIN) 이 합성되었다 (Kobrehel G. et al., BE 892 357, 7/1982). 그람-음성 박테리아를 포함하는 광범위한 항미생물 범위에 덧붙여, 아지트로마이신은 또한 긴 생물학적 반감기, 적용 부위에서의 특정한 운송 메카니즘 및 짧은 치료 기간을 특징으로 한다. 아지트로마이신은 인간 식세포를 투과하여 이것 내에서 축적될 수 있어, 그 결과 리지오넬라, 클라미디아 및 헬리코박터 균주의 세포내 병원성 미생물에 대한 작용이 개선된다.

또한, 에리트로마이신 A의 C-6/C-12 스피로고리화가 아글리콘 고리의 C-6 히드록실 기의 *O*-메틸화에 의해서도 억제된다는 것이 알려져 있다 (Watanabe Y. 등, US Pat. 4,331,803, 5/1982). 에리트로마이신 A의 벤질옥시카르보닐 클로라이드와의 반응에 이어지는 수득된 2'-*O*,3'-*N*-비스(벤질옥시카르보닐)-유도체의 메틸화, 보호기의 제거 및 3'-*N*-메틸화에 의해, 6-*O*-메틸-에리트로마이신 A (CLARITHROMYCIN) (Morimoto S. 등, J.Antibiotics 1984, 37, 187) 가 형성된다. 에리트로마이신 A와 비교했을 때, 클라리트로마이신은 산성 매질 내에서 상당히 더욱 안정되고 그람-양성 박테리아 균주에 대해 증가된 생체의 활성을 보인다 (Krist H.A. 등, Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419).

14-원 마크롤라이드에 대한 새로운 연구로 새로운 유형의 마크롤라이드 항생제, 즉 중성 슈가 L-클라디노스 대신 3-케톤기를 특징으로 하는 케톨라이드에 이르렀고, 중성 슈가 L-클라디노스는 약산성 매질에서조차도 불안정한 것으로 잘 알려져 있다 (Agouridas C. et al., EP 596802 A1, 5/1994, Le Martret O., FR 2697524 A1, 5/94). 케톨라이드는 내성 유기체에 의해 유도되는 MLS (macrolide, lincosamide 및 streptogramin B) 에 대해 현저하게 개선된 생체의 활성을 보인다 (Jamijian, C., Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485).

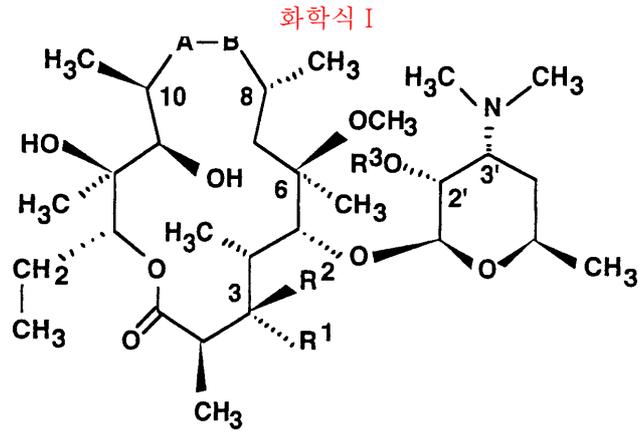
EP-A-0507 595 는 8a-아자-8a-호모에리트로마이신 락탐을 개시하는데, 6 위치에 메톡시기를 갖지 않고, 이로 인해 분자의 화학적 및 생물학적 특성이 두드러지게 변화된다는 점에서 본 발명의 화합물과 다르다.

공지되어 있고 입증된 종래기술에 따르면, 6-*O*-메틸-8a-아자-8a-호모- 및 6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A로부터의 15-원 케토아잘라이드 및 그의 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 산과의 부가염, 그의 제조 방법 및 중간체 뿐만 아니라 약학적 제제의 제조 방법 및 그의 용도는 지금까지는 설명되지 않았다.

본 발명의 목표는 6-*O*-메틸에리트로마이신 A의 9(E)- 및 9(Z)-옥심의 베크만 재배열, 이렇게 수득된 8a- 및 9a-락탐 중 클라디노스의 가수분해, 데소사민의 2'-위치 내의 히드록실 기의 보호, 3-히드록실 기의 산화 및 보호기의 제거에 의해 설명되고, 이로써 지금까지 기술되지 않았던 6-*O*-메틸-8a-아자-8a-호모- 및 6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 균으로부터의 15-원 케토아잘라이드가 수득된다.

기술에 대한 설명

하기 화학식 I 의 6-*O*-메틸-8a-아자-8a-호모- 및 6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 균으로부터의 새로운 15-원 케토아잘라이드:

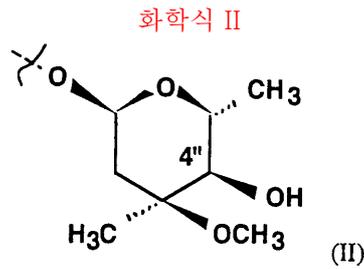


(식 중

A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나,

A는 C=O 기를 나타내고 동시에 B는 NH 기를 나타내고,

R¹은 OH 기, 하기 화학식 II 의 L-클라디노실기, 또는 R²와 함께 케톤을 나타내고,



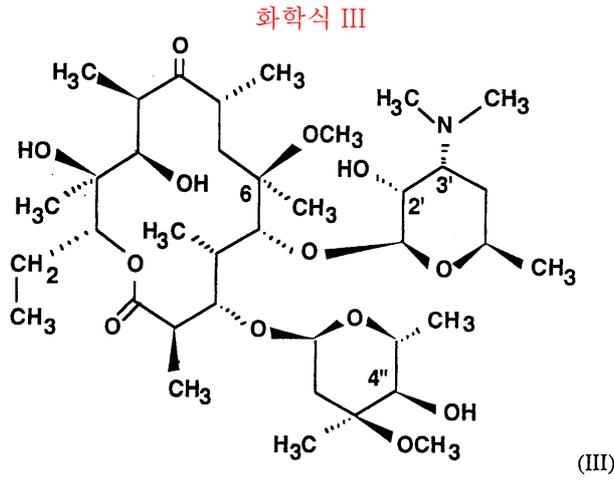
R²는 수소 또는 R¹과 함께 케톤을 나타내고,

R³는 수소 또는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타낸다)

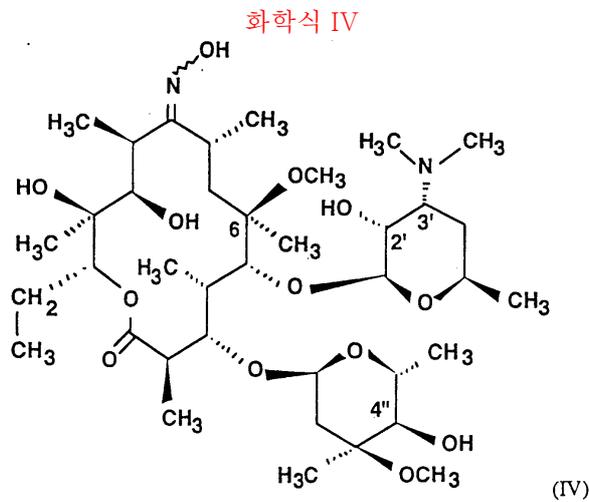
및 이들의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산과의 부가염이 하기와 같이 수득된다.

단계 1:

본 발명의 제 1 단계는 하기 화학식 III 의 6-O-메틸에리트로마이신 A (클라리트로마이신)의 C-9 케톤의 상응하는 옥심으로의 옥심화가 포함한다:

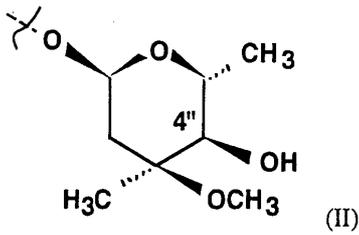


케톤의 옥심으로의 전환은 일반적으로 적절한 양성자성 또는 비양성자성 용매 내의 적당한 무기 또는 유기 염의 존재 하에 히드록실아민 히드로클로라이드를 사용하여 수행되는 잘 알려진 반응이다. 히드록실아민 히드로클로라이드는 클라리트로마이신에 대해 1 내지 15-등몰 과량, 바람직하게는 10-등몰 과량으로 사용된다. 적합한 염기로서 알칼리 히드록시드, 카르보네이트, 수소 카르보네이트 및 아세테이트가 사용되고, 용매로는 C₁-C₃ 알코올이 사용된다. 바람직한 염기는 탄산나트륨 또는 아세트산 나트륨이고 바람직한 용매는 메탄올이다. 일반적으로, 2 시간 내지 수일 내에 0 내지 80 °C, 바람직하게는 65 °C의 온도에서 반응이 수행되고, 주로 8 내지 20 시간 내에 완수된다. 일반적인 방식, 예를 들어 진공하에 용매의 증발, 물과 유기 용매의 혼합물의 첨가, 이어서 바람직하게는 pH 8.0 내지 10.0의 알칼리성 매질에서의 추출에 의해 처리한다. 생성물 추출용 용매로서, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 디에틸에테르 및 톨루엔이 사용되고, 클로로포름이 바람직하다. 유기 층의 분리 및 용매의 증발에 의해 생성물이 분리되고, 하기 화학식 IV의 6-O-메틸에리트로마이신 A 9(E)- 및 9(Z)-옥심 혼합물이 약 1:1 비율로 산출된다:



필요할 경우, 90:9:1.5의 메틸렌 클로라이드-메탄올-수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의해 이성질체를 분리하여, 크로마토그래피 분석시 균일한 하기 화학식 IVa의 R_f가 0.446인 6-O-메틸-에리트로마이신 A 9(E)-옥심:

[화학식 II]



R² 및 R³은 동일하고 각각 수소를 나타낸다).

일반적으로, 케톡심의 베크만 재배열로 카르복사미드, 또는 고리형 시스템의 경우 락탐이 생성된다. 재배열 메카니즘에는 옥심 히드록실이 더 양호한 이탈기로 예비전환되는 것이 포함되고, 이것은 제 2 반응 단계에서 이탈기에 대해 안티-위치의 탄소 원자의 동시 이동 하에 절단된다. 수성 매질에서 중간체로서 니트릴륨 이온이 형성되고, 이것은 물과 반응하여 적당한 아미드를 산출한다.

베크만 재배열 반응은, 산성, 중성 및 염기성 조건 하에서 실행한다. 재배열을 촉매하는 통상적인 산성 시약은, 진한 황산, 다중인산, 티오닐 클로라이드, 포스포릭 펜타클로라이드, 이산화황 및 포름산을 포함한다. 산성 매질 내에서 마크롤리드 분자의 민감성 및, 특히 중성 슈가인 L-클라디노스의 용이한 분해성 때문에, 이러한 시약은, 화학식 IVa의 옥심을, A, B, R¹, R², 및 R³가 상기 의미를 갖는 화학식 I의 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A로 재배열하는데 적절하지 않다. 바람직하게는, 옥심 (IVa)의 베크만 재배열은, 옥심 히드록실을, 알킬술포닐 할라이드, 아릴술포닐 할라이드 또는 아릴술포닐 무수물로 초기 O-술포화시킴으로써 실행한다. 중간체 옥심 술포네이트는, 분리되거나, 또는 통상적으로, 원 위치에서 (*in situ*) 목적 생성물로 재배열된다. 일반적으로, 술포화 및 재배열은, 유기 또는 무기 염기의 존재 하에서 실행한다.

옥심 (IVa)의 재배열을 촉매하는 바람직한 술포화 시약은, 메탄술포닐 클로라이드, 벤젠술포닐 클로라이드, 4-아세틸아미도술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, 벤젠술포산 및 p-톨루엔 술포산의 무수물을 포함한다. 반응은, 탄산 수소나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 무기염기, 또는 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, 트리에틸아민, 및 N,N-디이소프로필아민과 같은 유기 염기 존재 하에서 실시한다. 적절한 용매로는, 아세톤-물 혼합물 및 디옥산-물 혼합물과 같은 수성 혼합물, 및 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 톨루엔, 아세트니트릴 및 피리딘과 같은 유기용매를 포함한다. 일반적으로, 반응은, 술포화제의 1-3 등몰 과량 및, 등량 또는 초과 당량의 염기를 사용하여, -20 내지 50°C의 온도에서 실행한다. 피리딘은 종종, 용매 및 동시에 염기로서 사용된다. 바람직하게는, 옥심 (IVa)의 베크만 재배열은, p-톨루엔 술포클로라이드 및 탄산수소나트륨의 2 배 등몰 과량을 이용하여, 아세톤-물 혼합물 내에서 실시한다. 필요할 경우, 생성물은, 메틸렌 클로라이드-메탄올-암모늄 히드록시드 90:9:1.5의 용매 시스템을 이용하여, 실리카겔 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여, 크로마토그래피 분석시 균일한 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A를 수득한다.

화학식 IVb의 6-O-메틸에리트로마이신 A 9(Z)-옥심을, A는 C=O 기를 나타내는 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹은 화학식 II의 L-클라디노실기를, 서로 동일한 R² 및 R³는 수소를 나타내는, 화학식 I의 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A로 베크만 재배열시키는 것은, 9(E)-옥심 IVa와 유사한 방식으로 실행된다.

단계 3:

단계 2의, A, B, R¹, R², 및 R³가 상기 의미를 갖는 화학식 I의 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 또는 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A를, 적절할 경우, 강산, 바람직하게는 0.25-1.5 N 염산의 작용 하에 실온에서 10-30 시간 동안 처리하여, A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나, A는 C=O 기를 나타내는 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹은 OH 기, 서로 동일한 R² 및 R³는 수소를 나타내는, 화학식 I의 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 또는 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A의 3-O-테클라디노실-3-옥시 유도체를 수득한다.

단계 4:

단계 3의, A, B, R¹, R², 및 R³ 가 상기 의미를 갖는 화학식 I 의 3-O-데클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 또는 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 에 대해, 적절할 경우, 테소사민의 2'-위치 히드록실기의 선택적 아실화 반응을 실행한다. 아실화는, 4개 이하의 탄소원자를 갖는 카르복실산의 무수물, 바람직하게는 아세트산 무수물을 이용하여, 0 내지 30 °C 의 온도에서 불활성 유기 용매내의 무기 또는 유기 염기 존재 하에서 실행하여, 화학식 I 의 3-데클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트 또는, 3-데클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트를 얻는데, 여기에서, A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나, A는 C=O 기를 나타내는 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹은 OH 기, R²는 수소이고, R³는 아세틸이다. 적절한 염기로는, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 트리부틸아민이 있고, 바람직하게는 탄산수소나트륨이 사용된다. 적절한 불활성 용매로는, 메틸렌 클로라이드, 디클로로에탄, 아세톤, 피리딘, 에틸아세테이트, 테트라히드로푸란이 있고, 바람직하게는 메틸렌클로라이드를 사용한다.

단계 5:

단계 4의, A, B, R¹, R², 및 R³ 가 상기 의미를 갖는 화학식 I 의 3-데클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A-2' O-아세테이트 또는, 3-데클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A-2' O-아세테이트에 대해, 적절할 경우, 아글리콘 고리의 C-3 위치 히드록실기의 산화 반응을 변형된 모파트-피쯔너 방법 (Moffat-Pfitzner process)에 의해 실행하는데, 이는, N,N-디메틸아미노프로필-에틸-카르보디이미드를 이용하여, 10 °C 내지 실온의 온도에서, 바람직하게는 메틸렌 클로라이드인 불활성 유기 용매 내에서 디메틸술폭시드 및 피리디늄 트리플루오로아세테이트를 촉매로 사용하여, 화학식 I 의 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트 또는, 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트를 얻는데, 여기에서, A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 를 나타내거나, A는 C=O 기를 나타내는 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹ 및 R² 는 함께 케톤을 나타내며 R³는 아세틸기를 나타낸다.

단계 6:

단계 5의, A, B, R¹, R², 및 R³ 가 상기 의미를 가지는 화학식 I 의 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트 또는, 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트를, 이후, 바람직하게는 메탄올인 저급 알콜 내에서, 실온 내지 용매의 환류 온도에서 가용매분해 (solvolysis) 시킴으로써, 화학식 I 의 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 또는, 3-데클라디노실-3-옥소-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A를 얻는데, 여기에서, A는 NH 기를 나타내고 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나, A는 C=O 기를 나타내는 동시에 B는 NH 기를 나타내고, R¹ 및 R² 는 함께 케톤을 나타내며 R³는 수소를 나타낸다.

본 발명의 또 다른 대상인, 약학적으로 허용가능한 부가염은, A, B, R¹, R², 및 R³ 가 상기 의미를 가지는 화학식 I 의 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 및 6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 균으로부터의 새로운 화합물을, 반응에 불활성인 용매 내에서, 염산, 요오드산, 황산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 시트르산, 스테아르산, 숙신산, 에틸숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 및 라우릴술폰산과 같은 적절한 무기 또는 유기산의 등몰량 이상과 반응시킴으로써 수득한다. 부가염은, 반응에 불활성인 용매에 불용성인 경우는 여과에 의해, 용매의 증발 또는 비용매와의 침전에 의해, 대부분은 동결건조법에 의해 단리한다.

A, B, R¹, R² 및 R³ 가 상기 의미를 가지는 화학식 I 의 새로운 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산과의 부가염의 인비트로 (*in vitro*) 항박테리아 활성은, NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M7-A2, Vol.10, No.8, 1990 및 Document M11-A2, Vol.10, 1991)의 프로토콜에 따른 마이크로회석 방법에 의한 일련의 표준 시험 미생물 및 임상 단리물에 의해 측정된다. 실험방법의 대조균은, NCCLS 프로토콜 (Document M7-A2, Table 3, M100-S4)에 따라, 대조균 균주 스태필로코커스 아우레우스 (*Staphylococcus aureus*) ATCC 29213 (The American Type Culture Collection)을 이용하여 실행한다.

일련의 표준 시험 미생물에 대한, 실시예 3의 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 의 인비트로 항박테리아 작용을, 아지트로마이신, 에리트로마이신, 및 클라리트로마이신과 비교하여, 하기 표 1 에 개시하였다.

[표 1]

아지트로마이신(Az), 에리트로마이신(Er), 및 클라리트로마이신(C1)과 비교한, 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A (실시예 3)의 인비트로 항박테리아 작용 (MIC, mg/l)

| 시험 미생물 | | Az | Er | C1 | 실시예 3 |
|--|------------|--------|--------|--------|--------|
| 리스테리아 모노사이토젠스 <i>Listeria monocytogenes</i> | ATCC 7644 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 스타필로코커스 아우레우스 <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 25923 | 0.5 | 0.25 | 0.5 | 0.5 |
| 스타필로코커스 에피데르미디스 <i>Staphylococcus epidermidis</i> | ATCC 12228 | 1.0 | 0.25 | 0.25 | 0.5 |
| 엔테로코커스 파에칼리스 <i>Enterococcus faecalis</i> | ATCC 35550 | 0.5 | 1.0 | 0.25 | 1.0 |
| 스트렙토코커스 뉴모니에 <i>Streptococcus pneumoniae</i> | ATCC 6305 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 스트렙토코커스 피오젠스 <i>Streptococcus pyogenes</i> | ATCC 19615 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 클로스트리디움 퍼프린젠스 <i>Clostridium perfringens</i> | ATCC 13124 | 0.125 | 0.5 | 0.125 | 0.25 |
| 모락셀라 카타르할리스 <i>Moraxella catarrhalis</i> | ATCC 25238 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 캄필로박테르 피터스 <i>Campylobacter fetus</i> | ATCC 19438 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 캄필로박테르 제주니 <i>Campylobacter jejuni</i> | ATCC 33291 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | <0.125 |
| 시트로박테르 프룬디 <i>Citrobacter freundii</i> | ATCC 8090 | 4.0 | 64.0 | 64.0 | 16.0 |
| 에스체리치아 콜라이 <i>Escherichia coli</i> | ATCC 25922 | 2.0 | 32.0 | 32.0 | 8.0 |
| 프로테우스 미라빌리스 <i>Proteus mirabilis</i> | ATCC 12453 | 64.0 | >128.0 | 128.0 | 32.0 |
| 프로테우스 미라빌리스 <i>Proteus mirabilis</i> | ATCC 43071 | 64.0 | >128.0 | >128.0 | 32.0 |
| 살모넬라 콜레라에수이스 <i>Salmonella choleraesuis</i> | ATCC 13076 | 2.0 | 64.0 | 32.0 | 8.0 |
| 시겔라 플렉스네리 <i>Shigella flexneri</i> | ATCC 12022 | 1.0 | 32.0 | 32.0 | 4.0 |
| 예르시니아 엔테로콜리티카 <i>Yersinia enterocolitica</i> | ATCC 9610 | 1.0 | 16.0 | 16.0 | 4.0 |
| 해모필러스 인플루엔자 <i>Haemophilus influenzae</i> | ATCC 49247 | 0.5 | 2.0 | 4.0 | 1.0 |
| 해모필러스 인플루엔자 <i>Haemophilus influenzae</i> | ATCC 49766 | 1.0 | 4.0 | 8.0 | 1.0 |
| 슈도모나스 에루기노사 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ATCC 25619 | 64.0 | >128.0 | >128.0 | 32.0 |

실시예

본 방법은 하기 실시예에 의해 예시되지만, 실시예는 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 한정하는 것은 아니다.

실시예 1

6-O-메틸에리트로마이신 A 9(E)- 및 9(Z)-옥심의 제조

방법 A

메탄올 100 ml 중 6-*O*-메틸에리트로마이신 A 2.0 g (0.003몰)을 환류 온도로 가열하고, 히드록실아민 히드로클로라이드 2.0 g (0.03 몰) 및 탄산나트륨 0.2 g (0.002 몰)을 첨가하고, 교반하면서 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 이어서, 동일량의 히드록실아민 히드로클로라이드 및 탄산나트륨을 다시 첨가하고, 환류하에 추가로 6시간 동안 가열하였다. 메탄올을 감압 하에 증발시키고, 이어서 물 200 ml 및 클로로포름 100 ml을 첨가하고, pH 를 9.8로 조정하고, 층을 분리하고, 수성층을 클로로포름으로 2 회 이상 추출하였다. 합한 유기 추출물을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 여과 증발시켜 표제 생성물의 혼합물 2.0 g을 얻었다. 90 : 9 : 1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 크로마토그래피 분석시 균일하며 Rf 가 0.446 인 6-*O*-메틸-에리트로마이신 A 9(E)-옥심 0.63 g 및 크로마토그래피 분석시 균일하며 Rf 가 0.355인 6-*O*-메틸-에리트로마이신 A 9(Z)-옥심 0.61 g 을 얻었다.

9(E)-옥심:

Rf 0.418, 에틸아세테이트-(*n*-헥산)-디에틸아민, 100:100:20

IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 2974, 2939, 2832, 2788, 1735, 1638, 1459, 1379, 1348, 1169, 1112, 1054, 1012, 957, 835, 755.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.11 (H-13), 4.95 (H-1"), 4.45 (H-1'), 4.03 (H-5"), 3.77 (H-8), 3.76 ((H-3), 3.75 (H-11), 3.66 (H-5), 3.48 (H-5'), 3.33 (3"-OCH₃), 3.24 (H-2'), 3.10 (6-OCH₃), 3.03 (H-4"), 2.89 (H-2), 2.57 (H-10), 2.45 (H-3'), 2.37 (H-2"a), 2.31 /3'-N(CH₃)₂/, 1.93 (H-4), 1.93 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.58 (H-2"b), 1.53 (H-7a), 1.48 (6-CH₃), 1.46 (H-14b), 1.31 (5"-CH₃), 1.25 (3"-CH₃), 1.23 (5'-CH₃), 1.20 (2-CH₃), 1.13 (10-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 1.08 (4-CH₃), 1.00 (8-CH₃), 0.86 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 175.5 (C-1), 169.2 (C-9), 102.5 (C-1'), 95.7 (C-1"), 80.2 (C-5), 78.4 (C-6), 78.0 (C-3), 77.8 (C-4"), 76.5 (C-13), 73.8 (C-12), 72.4 (C-3"), 71.1 (C-2'), 70.0 (C-11), 68.2 (C-5'), 65.2 (C-5"), 64.9 (C-3'), 50.8 (6-OCH₃), 49.1 (3"-OCH₃), 44.7 (C-2), 40.1 /3'-N(CH₃)₂/, 38.7 (C-4), 37.0 (C-7), 34.6 (C-2"), 32.3 (C-10), 29.4 (C-4'), 24.9 (C-8), 21.1 (5'-CH₃), 21.0 (3"-CH₃), 20.8 (C-14), 19.6 (6-CH₃), 18.3 (5"-CH₃), 18.2 (8-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.6 (2-CH₃), 14.6 (10-CH₃), 10.2 (15-CH₃), 8.8 (4-CH₃).

9(Z)-옥심:

Rf 0.300, 에틸아세테이트-(*n*-헥산)-디에틸아민, 100:100:20

IR (KBr) cm^{-1} : 3433, 2973, 2939, 2832, 1733, 1638, 1459, 1379, 1348, 1286, 1169, 1114, 1054, 1011, 958, 892, 755.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.07 (H-13), 4.93 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.03 (H-5''), 3.98 (H-11), 3.77 (H-3), 3.62 (H-5), 3.48 (H-5'), 3.33 (3''- OCH_3), 3.21 (H-2'), 3.09 (6- OCH_3), 3.06 (H-4''), 2.88 (H-2), 2.74 (H-8), 2.65 (H-10), 2.45 (H-3'), 2.36 (H-2''a), 2.30/3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 1.96 (H-4), 1.94 (H-14a), 1.76 (H-14b), 1.67 (H-4'a), 1.59 (H-2''b), 1.58 (H-7a), 1.47 (H-7b), 1.38 (6- CH_3), 1.32 (10- CH_3), 1.31 (5''- CH_3), 1.25 (3''- CH_3), 1.24 (5'- CH_3), 1.19 (2- CH_3), 1.14 (12- CH_3), 1.07 (4- CH_3), 1.06 (8- CH_3), 0.84 (15- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.0 (C-1), 167.4 (C-9), 102.7 (C-1'), 96.0 (C-1''), 80.4 (C-5), 78.7 (C-6), 78.5 (C-3), 77.8 (C-4''), 76.9 (C-13), 74.7 (C-12), 72.6 (C-3''), 70.9 (C-2'), 70.3 (C-11), 68.4 (C-5'), 65.5 (C-5''), 65.3 (C-3'), 50.0 (6- OCH_3), 49.3 (3''- OCH_3), 45.0 (C-2), 41.0 /3'- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 38.9 (C-4), 37.0 (C-7), 35.6 (C-8), 34.7 (C-2''), 34.1 (C-10), 28.9 (C-4'), 21.3 (3''- CH_3), 21.2 (5'- CH_3), 21.1 (C-14), 19.7 (6- CH_3), 19.6 (8- CH_3), 18.5 (5''- CH_3), 16.4 (12- CH_3), 15.7 (2- CH_3), 10.7 (10- CH_3), 10.4 (15- CH_3), 9.8 (15- CH_3).

방법 B

메탄올 800 ml 중 6-*O*-메틸에리트로마이신 A 10.8 g (0.014몰) 을 환류 온도로 가열하고, 이어서 히드록실아민 히드로클로라이드 27.0 g (0.388 몰) 및 무수 아세트산나트륨 15.0 g (0.183 몰) 을 10 시간 이내에 4 부분으로 반응 용액에 첨가하고, 교반하면서 환류 하에 추가로 8 시간 동안 가열하였다. 메탄올을 감압 하에 증발시키고, 물 1500 ml 및 메틸렌 클로라이드 200 ml 을 첨가하고, pH 5.0 및 9.8에서 구배 추출로 추출하였다. 합한 pH 9.8의 유기 추출물을 탄산칼륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 여과 증발시켜 표제 생성물의 혼합물 9.5 g 을 얻었다. 90 : 9 : 1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 방법 A의 것과 동일한 물리 화학적 상수를 가지며 크로마토그래피 분석시 균일한 6-*O*-메틸에리트로마이신 A 9(E)-옥심 및 6-*O*-메틸-에리트로마이신 A 9(Z)-옥심을 얻었다.

실시예 2

6-*O*-메틸에리트로마이신 A 9(E)-옥심의 베크만(Beckmann) 재배열

실시예 1의 6-*O*-메틸에리트로마이신 A 9(E)-옥심 4.0 g (0.005몰)을 아세톤 130 ml 에 용해시키고, 이 용액을 0 내지 5 $^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시켰다. 그 후, 상기 용액에 아세톤 40 ml 중 *p*-톨루엔술포클로라이드 2.6 g (0.01 몰) 의 용액, 및 물 130 ml 중 탄산수소나트륨 0.830 g (0.01 몰) 의 용액을 교반 하에 1시간 이내에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반시키고, 아세톤을 감압 하에 증발시키고, 수성 용액에 클로로포름 40 ml 을 첨가하고, pH 5.0 및 9.0 에서 구배 추출로 추출하였다. 합한 pH 9.0의 유기 추출물을 증발시켜 6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2.8 g을 얻었다.

Rf 0.218, 에틸아세테이트-(*n*-헥산)-디에틸아민, 100 : 100 : 20

IR (KBr) cm^{-1} : 3449, 2974, 2939, 2834, 1734, 1706, 1659, 1534, 1459, 1379, 1274, 1169, 1111, 1053, 1011, 958.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.12 (9a-CONH), 4.85 (H-1"), 4.68 (H-13), 4.45 (H-1'), 4.21 (H-3), 4.16 (H-10), 4.07 (H-5"), 3.75 (H-5), 3.49 (H-5'), 3.34 (3"-OCH₃), 3.32 (6-OCH₃), 3.22 (H-11), 3.20 (H-2'), 3.04 (H-4"), 2.83 (H-2), 2.43 (H-3'), 2.38 (H-2"a), 2.30 /3'-N(CH₃)₂/, 2.22 (H-8), 2.07 (H-7a), 1.87 (H-4), 1.87 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.57 (H-2"b), 1.57 (H-14b), 1.36 (6-CH₃), 1.33 (H-7b), 1.32 (5"-CH₃), 1.25 (3"-CH₃), 1.24 (H-4'b), 1.23 (5'-CH₃), 1.23 (2-CH₃), 1.18 (12-CH₃), 1.16 (10-CH₃), 1.09 (8-CH₃), 1.02 (4-CH₃), 0.89 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.5 (C-1), 177.3 (C-9), 102.5 (C-1'), 94.9 (C-1"), 79.1 (C-6), 78.5 (C-5), 77.7 (C-4"), 77.7 (C-13), 75.9 (C-3), 73.9 (C-12), 72.5 (C-3"), 72.6 (C-11), 70.7 (C-2), 68.2 (C-5'), 65.3 (C-5"), 65.1 (C-3'), 51.0 (6-OCH₃), 49.1 (3"-OCH₃), 45.1 (C-10), 44.5 (C-2), 41.3 (C-4), 40.0 /3'-N(CH₃)₂/, 39.6 (C-7), 35.4 (C-8), 34.4 (C-2"), 28.8 (C-4'), 21.1 (5'-CH₃), 21.0 (3"-CH₃), 20.3 (C-14), 20.2 (6-CH₃), 19.1 (8-CH₃), 18.1 (5"-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 14.6 (2-CH₃), 13.4 (10-CH₃), 10.7 (15-CH₃), 8.7 (4-CH₃).

실시예 3

6-O-메틸에리트르마이신 A 9(Z)-옥심의 베크만 재배열

실시예 1의 6-O-메틸에리트르마이신 A 9(Z)-옥심 1.4 g (0.002 몰) 을 아세톤 50 ml 에 용해시키고, 이 용액을 0 내지 5 °C 로 냉각시켰다. 그 후, 상기 용액에 아세톤 56 ml 중 p-톨루엔술폴로라이드 1.84 g (0.014 몰) 의 용액, 및 물 180 ml 중 탄산수소나트륨 1.16 g (0.014 몰) 의 용액을 교반 하에 1 시간 이내에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 아세톤을 감압 하에 증발시키고, 수성 용액에 클로로포름 70 ml 을 첨가하고, pH 5.0 및 9.0 에서 구배 추출로 추출하였다. 합한 pH 9.0 의 유기 추출물을 증발시켜 생성물 0.80 g을 얻고, 필요할 경우, 90 : 9 : 1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 하기의 물리 화학적 상수를 갖는 6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트르마이신 A 를 얻었다:

Rf 0.152, 에틸아세테이트-(n-헥산)-디에틸아민, 100 : 100 : 20

IR (KBr) cm^{-1} : 3442, 2974, 2938, 2833, 1736, 1648, 1535, 1459, 1379, 1284, 1169, 1110, 1055, 1013, 960, 902.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.78 (8a-CONH), 5.02 (H-1"), 4.96 (H-13), 4.41 (H-1'), 4.19 (H-8), 4.02 (H-5"), 3.96 (H-3), 3.69 (H-5), 3.51 (H-11), 3.47 (H-5'), 3.32 (3"-OCH₃), 3.18 (H-2'), 3.16 (6-OCH₃), 3.02 (H-4"), 2.68 (H-2), 2.44 (H-3'), 2.35 (H-2"a), 2.29 /3'-N(CH₃)₂/, 2.22 (H-10), 1.92 (H-4), 1.91 (H-14a), 1.68 (H-7a), 1.64 (H-4'a), 1.56 (H-2"b), 1.53 (H-7b), 1.47 (H-14b), 1.39 (6-CH₃), 1.29 (5"-CH₃), 1.24 (3"-CH₃), 1.23 (5'-CH₃), 1.20 (2-CH₃), 1.18 (10-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 1.13 (8-CH₃), 1.07 (4-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.0 (C-1), 174.3 (C-9), 102.9 (C-1'), 95.1 (C-1"), 80.1 (C-5), 78.6 (C-6), 77.9 (C-4"), 77.2 (C-3), 76.7 (C-13), 74.0 (C-12), 72.6 (C-3"), 70.4 (C-2'), 70.1 (C-11), 68.7 (C-5'), 65.4 (C-3'), 65.2 (C-5"), 51.5 (6-OCH₃), 49.1 (3"-OCH₃), 45.4 (C-2), 42.6 (C-7), 42.1 (C-4), 41.8 (C-10), 40.6 (C-8), 40.0/3'-N(CH₃)₂/, 34.5 (C-2"), 28.3 (C-4'), 23.5 (6-CH₃), 21.3 (C-14), 21.2 (12-CH₃), 21.1 (5'-CH₃), 21.1 (3"-CH₃), 17.9 (5"-CH₃), 15.8 (8-CH₃), 14.8 (2-CH₃), 10.8 (15-CH₃), 9.2 (10-CH₃), 9.1 (4-CH₃).

실시예 4

3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A

실시예 2 의 물질 1.5 g (0.002 몰) 을 0.25 N 염산 40 ml 에 용해시키고, 이를 실온에서 24 시간 동안 정치하였다. 반응 혼합물에 pH 1.8 의 메틸렌 클로라이드 30 ml 을 첨가하고, 혼합물의 pH 를 진한 암모니아를 사용하여 9.0 으로 조정하고, 층을 분리하고, 수성층을 메틸렌 클로라이드 30 ml 로 2 회 더 추출하였다. 합한 유기 추출물을 10 % 의 탄산수소나트륨 수용액 및 물로 세척하고, 이어서 증발시켜 조 생성물 1.3 g 을 얻고, 필요할 경우, 90 : 9 : 1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 하기의 물리 화학적 상수를 가지며, 크로마토그래피로 분석시 균일한 3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 0.65 g 을 조 생성물 0.9 g 으로부터 단리하였다:

Rf 0.152, 에틸아세테이트-(n-헥산)-디에틸아민, 100 : 100 : 20

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2973, 2939, 2879, 2788, 1702, 1658, 1535, 1458, 1373, 1329, 1270, 1173, 1112, 1050, 985, 958, 937.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (9a-CONH), 4.63 (H-13), 3.81 (H-5), 4.45 (H-1'), 4.13 (H-10), 3.78 (H-3), 3.55 (H-5'), 3.30 (6-OCH₃), 3.25 (H-2'), 3.16 (H-11), 2.66 (H-2), 2.51 (H-3'), 2.39 (H-8), 2.26/3'-N(CH₃)₂/, 2.05 (H-4), 1.92 (H-14a), 1.84 (H-7a), 1.68 (H-4'a), 1.57 (H-14b), 1.43 (H-7b), 1.38 (6-CH₃), 1.33 (2-CH₃), 1.26 (5'-CH₃), 1.26 (H-4'b), 1.20 (10-CH₃), 1.12 (12-CH₃), 1.11 (8-CH₃), 1.01 (4-CH₃), 0.91 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (C-1), 176.9 (C-9), 106.4 (C-1'), 88.1 (C-5), 79.1 (C-6), 78.7 (C-13), 78.0 (C-3), 73.8 (C-12), 73.9 (C-11), 70.2 (C-2'), 69.7 (C-5'), 65.4 (C-3'), 49.9 (6-OCH₃), 45.6 (C-10), 43.9 (C-2), 40.8 (C-7), 39.9/3'-N(CH₃)₂, 35.6 (C-4), 32.8 (C-8), 27.8 (C-4'), 20.9 (5'-CH₃), 20.5 (C-14), 18.3 (6-CH₃), 17.4 (8-CH₃), 15.8 (12-CH₃), 15.9 (2-CH₃), 14.8 (10-CH₃), 10.7 (15-CH₃), 7.5 (4-CH₃).

실시예 5

3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A

실시에 4 에 기술한 방법에 따라 실시예 3 의 물질 1.5 g (0.002 몰) 로부터 조 생성물 1.2 g 을 얻고, 필요할 경우, 이를 90 : 9 : 1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 하기의 물리 화학적 상수를 가지며 크로마토그래피로 분석시 균일한 3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 를 얻었다:

Rf 0.195, 클로로포름-메탄올-진한 수산화암모늄, 6 : 1 : 0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2974, 2939, 2788, 1733, 1648, 1535, 1458, 1378, 1263, 1165, 1113, 1075, 1050, 985, 958, 937.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.58 (9a-CONH), 5.09 (H-13), 4.38 (H-1'), 3.76 (H-5), 3.92 (H-8), 3.80 (H-3), 2.64 (H-2), 3.54 (H-5'), 3.47 (H-11), 3.25 (H-2'), 2.11 (H-4), 3.12 (6-OCH₃), 2.48 (H-3'), 2.38 (H-10), 2.25/3'-N(CH₃)₂/, 1.94 (H-14a), 2.11 (H-7a), 1.66 (H-4'a), 1.51 (H-7b), 1.50 (H-14b), 1.31 (2-CH₃), 1.39 (6-CH₃), 1.12 (4-CH₃), 1.26 (5'-CH₃), 1.26 (H-4'b), 1.20 (10-CH₃), 1.25 (8-CH₃), 1.13 (12-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.0 (C-1), 174.4 (C-9), 106.1 (C-1'), 89.6 (C-5), 77.3 (C-6), 75.8 (C-13), 78.3 (C-3), 74.3 (C-12), 70.3 (C-11), 69.9 (C-2'), 69.4 (C-5'), 64.9 (C-3'), 49.7 (6-OCH₃), 42.1 (C-10), 43.8 (C-2), 41.7 (C-7), 39.9/3'-N(CH₃)₂/, 35.2 (C-4), 42.4 (C-8), 27.4 (C-4'), 22.3 (5'-CH₃), 20.9 (C-14), 20.4 (6-CH₃), 20.5 (8-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.2 (2-CH₃), 9.5 (10-CH₃), 10.1 (15-CH₃), 7.50 (4-CH₃).

실시에 6**3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트**

메틸렌 클로라이드 25 ml 중 실시예 4의 3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 0.750 g (0.0012 몰) 의 용액에 탄산수소나트륨 0.440 g (0.0052 몰) 및 아세트산 무수물 0.128 ml (0.0013 몰) 을 첨가하고, 이를 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 탄산수소나트륨 포화 용액 30 ml을 첨가하고, 층을 분리하고, 다시 수성부를 메틸렌 클로라이드 20 ml 로 2 회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 탄산수소 염 포화 용액 및 물로 연속적으로 세척하고, 증발시켜 하기의 물리 화학적 상수를 갖는 조 표제 생성물 0.750 g 을 얻었다.

Rf 0.403, 클로로포름-메탄올-진한 수산화암모늄, 6 : 1 : 0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3455, 2974, 2940, 2880, 2787, 1748, 1702, 1658, 1540, 1459, 1376, 1239, 1173, 1112, 1061, 986, 958, 937, 904.

실시에 7**3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 2'-O-아세테이트**

메틸렌 클로라이드 40 ml 중 실시예 5의 3-테클라디노실-3-옥시-6-O-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 1.5 g (0.0024 몰) 의 용액에 탄산수소나트륨 0.88 g (0.01 몰) 및 아세트산 무수물 0.250 ml (0.0025 몰) 을 첨가하고, 이어서, 실시예 6 에 기술된 방법에 따라 하기의 물리 화학적 상수를 갖는 표제 생성물 1.4 g 을 얻었다:

Rf 0.423, 클로로포름-메탄올-진한 수산화암모늄, 6 : 1 : 0.1

IR (KBr) cm^{-1} : 3394, 2972, 2939, 2784, 1736, 1649, 1542, 1459, 1376, 1262, 1165, 1085, 1059, 986, 958, 904.

실시예 8

3-테클라디노실-3-옥소-6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A

메틸렌 클로라이드 15 ml 중 실시예 6의 3-테클라디노실-3-옥시-6-*O*-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A 2'-*O*-아세테이트 0.760 g (0.0012 몰) 의 용액에 디메틸 술폭시드 1.27 ml 및 N,N-디메틸아미노프로필-에틸-카르보디이미드 1.335 g (0.007 몰) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 °C 로 냉각시키고, 이어서 상기 온도를 유지하면서 교반 하에 메틸렌 클로라이드 5 ml 중 피리디늄 트리플루오로아세테이트 1.37 g (0.007 몰) 의 용액을 30 분 이내에 서서히 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 서서히 실온으로 증가시키고, 교반을 추가로 3시간 동안 계속한 후, 포화 NaCl 용액 20 ml 및 메틸렌 클로라이드 20 ml 을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 2 N NaOH 로 반응 혼합물의 pH 를 9.5 로 알칼리화한 후, CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 추출물을 포화 NaCl 용액, NaHCO_3 및 물로 연속적으로 세척하고, 이어서 K_2CO_3 상에서 건조시켰다. 감압 하에 메틸렌 클로라이드를 여과 증발시킨 후, 유성 잔류물 0.800 g 을 얻었다. 유성 잔류물을 실온에서 24 시간 이내에 메탄올 분해 (30 ml 의 메탄올)시켰다. 메탄올을 감압 하에 증발시키고, 90 : 9 : 0.5 의 디클로로메탄-메탄올-진한 수산화암모늄 용매 시스템을 사용하여 실리카 겔 컬럼 상에서 얻어진 잔류물 0.625 g 을 저압 크로마토그래피로 정제하였다. 합한 Rf 0.235 의 추출물을 증발시켜 하기의 물리 화학적 상수를 가지며 크로마토그래피 분석시 균일한 표제 생성물을 얻었다:

Rf 0.235, 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 90 : 9 : 0.5

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2975, 2939, 2878, 2787, 1744, 1655, 1530, 1458, 1380, 1340, 1304, 1169, 1111, 1075, 1051, 986, 959, 940.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (9a-CONH), 4.64 (H-13), 4.49 (H-5), 4.41 (H-1'), 4.20 (H-10), 3.90 (H-2), 3.64 (H-5'), 3.34 (H-11), 3.20 (H-2'), 3.07 (6-OCH₃), 3.02 (H-4), 2.51 (H-3'), 2.30 (H-8), 2.27/3'-N(CH₃)₂/, 1.94 (H-14a), 1.94 (H-7a), 1.69 (H-4'a), 1.63 (H-14b), 1.42 (H-7b), 1.40 (2-CH₃), 1.30 (5'-CH₃), 1.29 (4-CH₃), 1.26 (6-CH₃), 1.25 (H-4'b), 1.22 (12-CH₃), 1.19 (10-CH₃), 1.10 (8-CH₃), 0.91 (15-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206.8 (C-3), 177.3 (C-1), 173.8 (C-9), 102.6 (C-1'), 79.3 (C-13), 78.4 (C-6), 74.4 (C-5), 73.9 (C-12), 73.1 (C-11), 70.0 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.5 (C-3'), 50.1 (6-OCH₃), 49.0 (C-2), 46.2 (C-4), 45.3 (C-10), 40.3 (C-7), 40.0/3'-N(CH₃)₂/, 34.6 (C-8), 28.3 (C-4'), 21.0 (6-CH₃), 20.7 (C-14), 19.6 (5'-CH₃), 18.6 (8-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 14.1 (2-CH₃), 13.9 (10-CH₃), 13.9 (4-CH₃), 10.7 (15-CH₃).

실시예 9

3-테클라디노실-3-옥소-6-*O*-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A

메틸렌 클로라이드 30 ml 중 실시예 7 의 3-테클라디노실-3-옥시-6-*O*-메틸-8a-아자-8a-호모에리트로마이신 A 2'-*O*-아세테이트 1.4 g (0.0022 몰) 의 용액에 디메틸 술폭시드 2.5 ml 및 N,N-디메틸아미노프로필-에틸-카르보디이미드 2.7 g (0.014 몰) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 °C 로 냉각시키고, 상기 온도를 유지하면서 교반 하에 메틸렌 클로라이드 10 ml 중 피리디늄 트리플루오로아세테이트 2.7 g (0.014 몰) 의 용액을 30 분 이내에 서서히 적가하였다. 실시예 8 에 기술된 방법에 따라 하기의 물리 화학적 상수를 갖는 표제 생성물 1.1 g 을 얻었다:

IR (KBr) cm^{-1} : 3435, 2975, 2939, 2879, 2788, 1746, 1648, 1542, 1458, 1379, 1339, 1302, 1166, 1111, 1076, 1052, 989, 960, 918.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.89 (9a-CONH), 5.08 (H-13), 4.42 (H-1'), 4.27 (H-5), 4.03 (H-8), 3.78 (H-2), 3.60 (H-5'), 3.58 (H-11), 3.18 (H-2'), 3.05 (H-4), 2.91 (6-OCH₃), 2.49 (H-3'), 2.39 (H-10), 2.27/3'-N(CH₃)₂/, 1.96 (H-14a), 1.68 (H-7a), 1.68 (H-4'a), 1.50 (H-14b), 1.41 (2-CH₃), 1.32 (6-CH₃), 1.30 (4-CH₃), 1.25 (5'-CH₃), 1.23 (H-4'b), 1.20 (10-CH₃), 1.19 (8-CH₃), 1.17 (12-CH₃), 0.88 (15-CH₃).

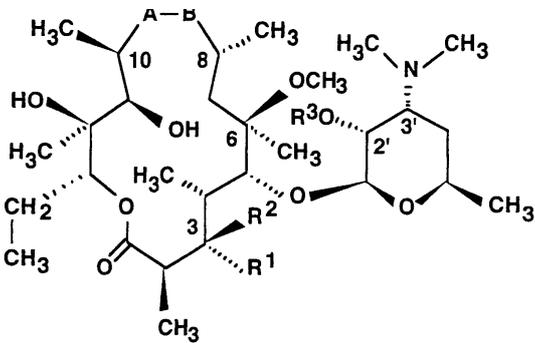
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 206.2 (C-3), 170.0 (C-9), 174.6 (C-1), 103.1 (C-1'), 78.2 (C-6), 77.9 (C-5), 77.5 (C-13), 74.1 (C-12), 70.6 (C-11), 70.0 (C-2'), 69.1 (C-5'), 65.5 (C-3'), 50.5 (6-OCH₃), 50.4 (C-2), 47.6 (C-4), 42.2 (C-10), 42.1 (C-7), 41.6 (C-8), 39.9/3'-N(CH₃)₂/, 28.0 (C-4'), 22.8 (8-CH₃), 21.2 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 20.1 (6-CH₃), 16.1 (12-CH₃), 15.4 (2-CH₃), 14.4 (4-CH₃), 10.5 (15-CH₃), 10.1 (10-CH₃).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산과의 추가염:

[화학식 I]



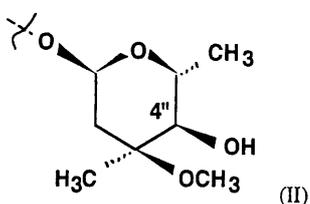
(식 중,

A는 NH 기를 나타내고, 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나,

A는 C=O 기를 나타내고, 동시에 B는 NH 기를 나타내고,

R¹은 OH 기, 하기 화학식 II:

[화학식 II]



의 L-클라디노실기, 또는 R² 와 함께 케톤을 나타내고,

R²는 수소 또는 R¹과 함께 케톤을 나타내고,

R³는 수소 또는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타낸다).

청구항 2.

제 1 항에 있어서, A 는 NH 기를 나타내고, B 는 C=O 기를 나타내고, R¹ 는 화학식 II 의 L-클라디노실기를 나타내고, R² 및 R³ 는 동일하며, 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항에 있어서, A 는 NH 기를 나타내고, B 는 C=O 기를 나타내고, R¹ 는 OH 기를 나타내고, R² 및 R³ 는 동일하며, 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, A 는 C=O 기를 나타내고, B 는 NH 기를 나타내고, R¹ 는 OH 기를 나타내고, R² 및 R³ 는 동일하며, 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, A 는 NH 기를 나타내고, B 는 C=O 기를 나타내고, R¹ 는 OH 기를 나타내고, R² 는 수소를 나타내고, R³ 는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, R³ 가 아세틸기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, A 는 C=O 기를 나타내고, B 는 NH 기를 나타내고, R¹ 는 OH 기를 나타내고, R² 는 수소를 나타내고 R³ 는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, R³ 가 아세틸기를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, A 는 NH 기를 나타내고, B 는 C=O 기를 나타내고, R¹ 및 R² 는 함께 케톤을 나타내고, R³ 는 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

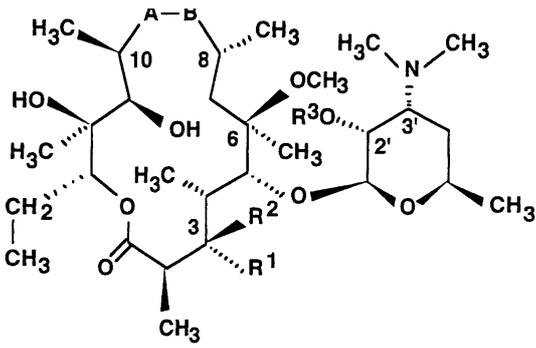
청구항 11.

제 1 항에 있어서, A 는 C=O 기를 나타내고, B 는 NH 기를 나타내고, R¹ 및 R² 는 함께 케톤을 나타내고, R³ 는 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

하기 화학식 III 의 6-O-메틸에리트로마이신 A 를 적절한 무기 또는 유기 염기의 존재 하에 히드록실아민 히드로클로라이드와 반응시켜서 하기 화학식 IV 의 6-O-메틸에리트로마이신 A 9(E)- 및 9(Z)-옥심의 혼합물을 수득하고, 필요할 경우, 90:9:1.5 의 메틸렌 클로라이드-메탄올-진한 수산화암모늄 시스템을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 분리하여, 크로마토그래피 분석시 균일한 하기 화학식 IVa 의 R_f 0.446 의 6-O-메틸-에리트로마이신 A 9(E)-옥심, 및 크로마토그래피 분석시 균일한 하기 화학식 IVb 의 R_f 0.355 의 6-O-메틸-에리트로마이신 A 9(Z)-옥심을 수득한 후, 무기 염기의 존재 하에, 반응에 불활성인 용매 또는 용매 혼합물에서 아릴술폰닐 할라이드를 사용한 베크만 재배열 반응을 수행하여, 화학식 IVa 의 6-O-메틸-에리트로마이신 A 9(E)-옥심의 경우, A 가 NH 기를 나타내고, B 가 C=O 기를 나타내고, R¹ 이 화학식 II 의 L-클라디노실기를 나타내고, R² 및 R³ 가 동일하며, 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 수득하거나, 화학식 IVb 의 6-O-메틸-에리트로마이신 A 9(Z)-옥심의 경우, A 가 C=O 기를 나타내고, B 가 NH 기를 나타내고, R¹ 이 L-클라디노실기를 나타내고, R² 및 R³ 가 동일하며, 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 수득한 후, 묽은 무기산을 실온에서 작용시켜서, A 가 NH 기를 나타내고, 동시에 B 가 C=O 기를 나타내거나, A 가 C=O 기를 나타내고, 동시에 B 가 NH 기를 나타내고, R¹ 이 OH 기를 나타내고, R² 및 R³ 가 동일하며, 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 수득한 후, 불활성 유기 용매에서 4 개 이하의 탄소 원자를 갖는 카르복실산 무수물을 사용한 선택적인 아실화 반응을 거쳐, A 가 NH 기를 나타내고, 동시에 B 가 C=O 기를 나타내거나, A 가 C=O 기를 나타내고, 동시에 B 가 NH 기를 나타내고, R¹ 이 OH 기를 나타내고, R² 가 수소이고 R³ 가 C₁₋₄알카노일인 화학식 I 의 화합물을 수득한 후, 불활성 유기 용매에서, 10 °C 내지 실온의 온도에서 촉매로서 디메틸술폭시드 및 피리디늄 트리플루오로아세테이트의 존재 하에 디이미드를 사용한 산화에 의해, A 가 NH 기를 나타내고, 동시에 B 가 C=O 기를 나타내거나, A 는 C=O 기를 나타내고, 동시에 B 는 NH 기를 나타내고, R¹ 는 R² 와 함께 케톤을 나타내고, R³ 는 C₁₋₄알카노일기인 화학식 I 의 화합물을 수득한 후, 실온에서 저급 알콜에서 가용매분해 (solvolysis) 에 의해 2'-위치의 탈아실화 반응에 의해, A 가 NH 기를 나타내고, 동시에 B 가 C=O 기를 나타내거나, A 가 C=O 기를 나타내고, 동시에 B 가 NH 기를 나타내고, R¹ 는 R² 와 함께 케톤을 나타내고, R³ 는 수소인 화학식 I 의 화합물을 수득한 후, 필요할 경우, 무기 또는 유기산과 반응시켜서 그의 약학적으로 허용가능한 부가염을 수득하는 것을 특징으로 하는 하기 화학식 I 의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산과의 부가염의 제조 방법:

[화학식 I]



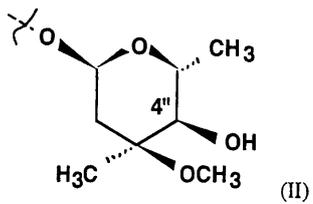
(식 중,

A는 NH 기를 나타내고, 동시에 B는 C=O 기를 나타내거나,

A는 C=O 기를 나타내고, 동시에 B는 NH 기를 나타내고,

R¹은 OH 기, 하기 화학식 II:

[화학식 II]

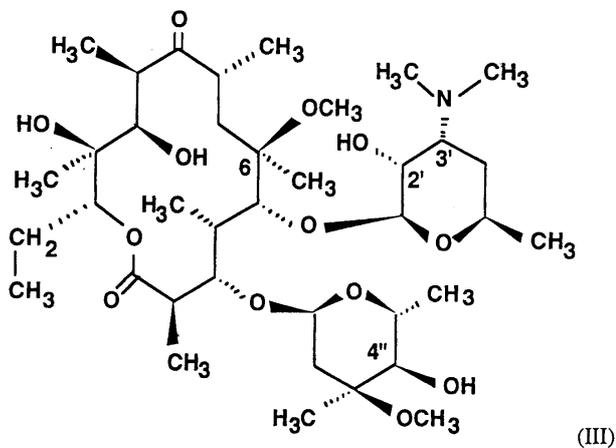


의 L-클라디노실기, 또는 R² 와 함께 케톤을 나타내고,

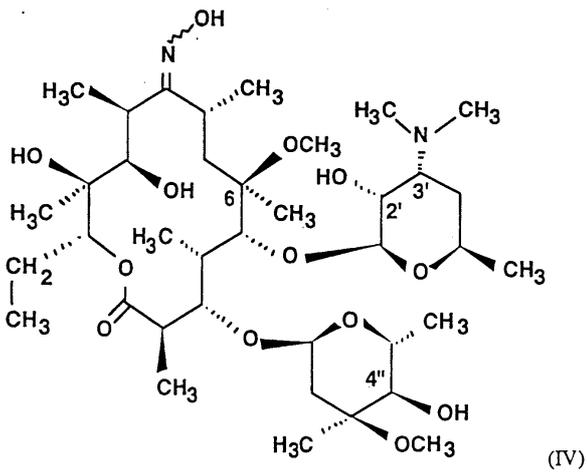
R²는 수소, 또는 R¹과 함께 케톤을 나타내고,

R³는 수소, 또는 C₁-C₄ 알카노일기를 나타낸다)

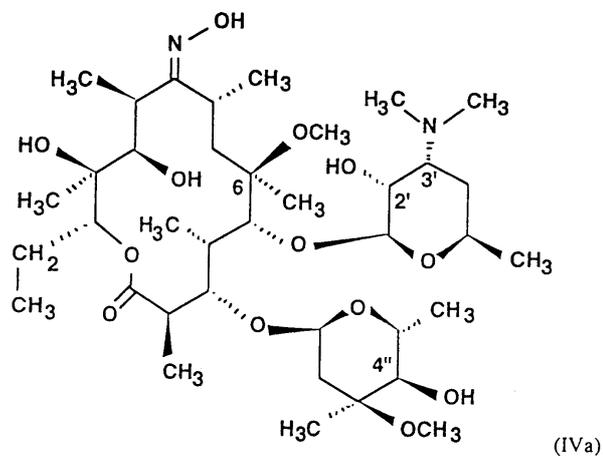
[화학식 III]



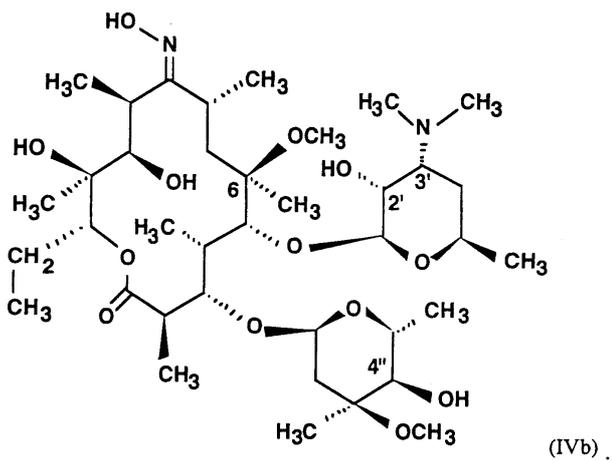
[화학식 IV]



[화학식 IVa]



[화학식 IVb]



청구항 13.

약학적으로 허용가능한 담체와 배합된, 항균적 유효량의 제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 부가염을 함유하는, 인간 및 동물의 균 감염증 치료에 유용한 약학적 조성물.

청구항 14.

인간 및 동물의 균 감염증을 개선하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위하여, 항균적 유효량의 제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 부가염을, 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여 사용하는 방법.