

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

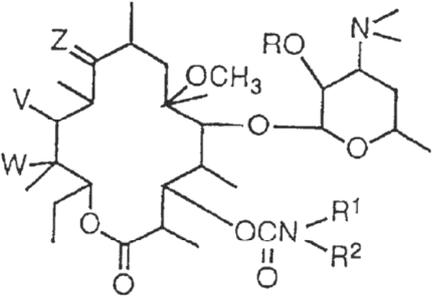
(51) Int. Cl. ⁶ C07H 17/08	(45) 공고일자 2000년09월 15일
	(11) 등록번호 10-0266183
	(24) 등록일자 2000년06월 22일
(21) 출원번호 10-1994-0702222	(65) 공개번호 특 1994-0703841
(22) 출원일자 1994년06월 25일	(43) 공개일자 1994년 12월 12일
번역문제출일자 1994년06월 25일	
(86) 국제출원번호 PCT/JP 92/01713	(87) 국제공개번호 W0 93/13115
(86) 국제출원일자 1992년 12월 25일	(87) 국제공개일자 1993년 07월 08일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국	
(30) 우선권주장 346826/1991 1991년 12월 27일 일본(JP) 199368/1992 1992년 07월 27일 일본(JP) 279867/1992 1992년 10월 19일 일본(JP)	
(73) 특허권자 다이쇼 세이야쿠 가부시끼가이샤 우에하라 아끼라	
(72) 발명자 일본 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24방 1고 아사카 토시후미 일본국 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24-1 다이쇼세이야쿠가부시끼가이샤 내 미사와 요코 일본국 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24-1 다이쇼 세이야쿠 가부시끼 가이 샤 내 가시무라 마사토 일본국 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24-1 다이쇼 세이야쿠 가부시끼 가이 샤 내 모리모토 시게오 일본국 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24-1 다이쇼 세이야쿠 가부시끼 가이 샤 내 하타야마 카츠오 일본국 도쿄도 도시마쿠 다카다 3쵸메 24-1 다이쇼 세이야쿠 가부시끼 가이 샤 내	
(74) 대리인 신용길	

심사관 : 이충재

(54) 5-O-데소사미닐-6-O메틸에리쓰로노라이드 유도체

요약

목적 : 강한 항균력을 갖는 새로운 마크로라이드계 항생물질을 제공하는 것
구성 : 5-O-데소사미닐-6-O메틸에리쓰로노라이드 유도체의 3위치에 카르바모일기를 도입한 식



으로 표시되는 화합물 및 그의 약학상 허용되는 산부가염.

명세서

기술분야

본 발명은 항생물질 에리스로마이신의 신규한 유도체에 관한 것으로, 더 상세히는 5-O-데소사미닐에리스로노라이드의 신규유도체 및 그의 약리상 허용되는 산부 가염에 관한 것이다.

배경기술

에리스로마이신은 그람 양성균, 어떤 종의 그람 음성균, 마이코플라즈마 등에 의해 생기는 감염증의 치료제로서 임상상 널리 사용되고 있는 항생물질이며, 에리스로마이신의 많은 유도체가 그의 생물학적 및 (또는) 약효학적 특성을 개량하기 위하여 제조되어 왔다. 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체로서는, 예를 들면 3-O-아실-5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체가 미합중국 특허 제 3,923,784호 공보에 기재되어 있다. 그러나 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체는 일반적으로 항균활성이 열등한 것으로 되어, 상기 유도체의 항균활성도 극히 약했다.

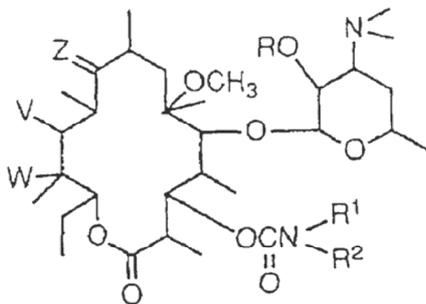
본 발명의 목적은 강한 항균력을 갖는 새로운 항생물질을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

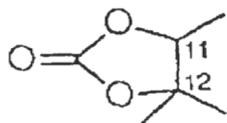
[발명의 개시]

본 발명자들은 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체의 항균력에 대하여 여러 가지로 검토한 결과, 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체의 3위치에 카르바모일기를 도입한 화합물이 의외로도 극히 강한 항균활성을 갖는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하였다.

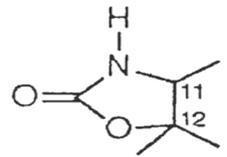
본 발명은 식



[식중, R¹ 및 R²는 각각 수소원자, 페닐기, 『할로겐원자, 니트로기 또는 아미노기』중에서 선택된 1~5개로 치환된 페닐기, C₁~C₁₅의 알킬기, 『질소원자, 산소 원자 또는 황원자』를 함유하는 C₂~C₁₅의 알킬기, C₇~C₁₅의 아르알킬기 또는 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유하는 C₇~C₁₅의 아르알킬기를 나타내던가, 또는 R¹과 R²는 인접하는 질소원자와 함께 환을 형성하는 기를 나타내며, Z는 산소원자 또는 식 =N-O-R³(식중, R³는 수소원자, C₁~C₈의 알킬기, 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유한 C₂~C₁₈의 알킬기, 벤질기 또는 『할로겐 원자 또는 C₁~C₄의 알킬기』에서 선택된 1~5개로 치환된 벤질기)로 표시되는 기를 나타내고, V는 히드록시기를 나타내고, W는 수소원자 또는 히드록 시기를 나타내던가, 또는 V와 W는 11, 12 위치의 탄소원자와 함께 식



로 표시되는 기, 또는 식



로 표시되는 기를 나타내고, R은 수소원자, C₂~C₁₅의 알콕시카르보닐기, 알킬부분에 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅ 알콕시카르보닐기, C₂~C₁₅의 아실기, 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅의 아실기 또는 피리딜카르보닐기를 나타낸다]로 표시되는 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체 및 그의 약학상 허용되는 산부 가염이다.

본 발명에 있어서 할로겐원자란 불소, 염소, 브롬 및 요드원자이다. 알킬기라 함은 직쇄상 또는 분지쇄상의 것을 의미한다.

『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유하는 C₂~C₁₅의 알킬기라 함은, 예컨대 아미노에틸기, 디메틸아미노에틸기, 벤질아미노에틸기, N-벤질-N-메틸아미노에틸기, 벤질아미노에틸기, 2,3-디히드록시프로필

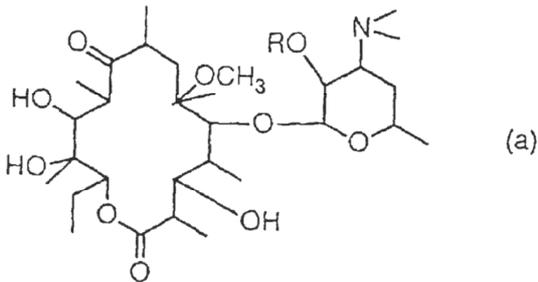
기, 3-아미노프로필기, 2-히드록시-3-아미노프로필기 등을 들 수 있다. C₇~C₁₅의 아르알킬이란, 예컨대 벤질기, 페닐기, 디페닐메틸기 등을 들 수 있다. 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유하는 C₇~C₁₅의 아르알킬이란 니트로벤질기, 메톡시벤질기, 메틸티오벤질기, 아미노벤질기, 디메틸아미노벤질기 등을 들 수 있다. C₂~C₁₅의 알콕시카르보닐기란 알콕시기로 치환된 카르보닐기를 의미하며, 예컨대, 메톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 등을 들 수 있다. 알킬 부분에 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅의 알콕시카르보닐기란, 예컨대 메톡시카르보닐기, 2-메톡시에톡시카르보닐기, 2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기, 2-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]에톡시 카르보닐기 등을 들 수 있다. C₂~C₁₅의 아실기란 아세틸기, 프로피오닐기, 벤조일기 등을 들 수 있다. 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅의 아실기란, 예컨대 알콕시카르보닐기로 치환된 아실기를 의미하며, 예컨대 에틸숙시닐기 등을 들 수 있다. 의약상 허용되는 산부가염으로서, 예컨대 아세트산염, 프로피온산염, 부티르산염, 포름산염, 트리플루오로아세트산염, 말레인산염, 타르타르산염, 시트르산염, 스테아린산염, 숙신산염, 에틸숙신산염, 락토비온산염, 글루콘산염, 글루코헥톤산염, 벤조산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 2-히드록시에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 파라톨루엔술폰산염, 라우릴황산염, 말산염, 아스파라긴산염, 글루타민산염, 아디핀산염, 시스테인염, 염산염, 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 요드화수소산염, 니코틴산염, 옥살산염, 피크린산염, 티오시안산염, 운데칸산염, 아크릴산폴리머염, 카르복시비닐폴리머염 등을 들 수 있다.

본 발명의 화합물은 3위치의 배위가 천연형(3S체)와 비천연형(3R체)의 양자를 포함한다.

본 발명의 화합물은, 예컨대 다음과 같이하여 제조할 수 있다.

[제조방법 1] 5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리쓰로노라이드 A를 출발원료로 하는 방법.

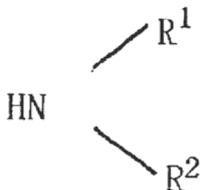
공정(1) : 5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리쓰로노라이드 A를 불활성 용매중, 식 R₂O[식중, R은 전술한 바와 같다. 다만, 수소원자를 제외한다.]로 표시되는 산무수물 또는 식 R-X[식중, R은 전술한 바와 같으며 (다만, 수소원자를 제외한다), X는 임의의 할로겐 원자를 나타낸다]로 표시된 할로겐화물과 염기를 0°C~30°C에서 반응시켜 식(a)



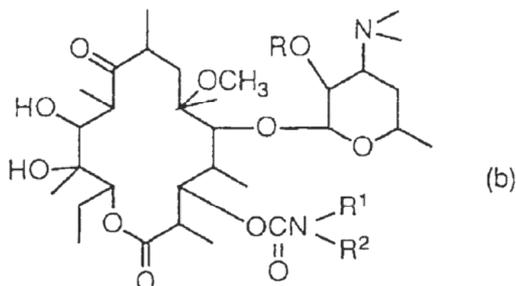
(식중, R은 전술한 바와 같다)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 여기서, 적당한 불활성 용매로서는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세톤, 피리딘, 에틸아세테이트, 테트라히드로푸란 등을 사용할 수 있다. 산무수물 또는 할로겐화물로서는 아세트산, 프로피온산, 벤조산, 피리딘카복실산의 무수물 및 할라이드, 또한 2-[2-(2-메톡시에톡시)에톡시]에틸클로로포르메이트 등의 탄산에스테르할라이드가 사용된다.

염기로서는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 트리부틸아민 등이 사용된다.

공정(2) : 공정(1)에서 얻은 화합물을 불활성 용매중, 0°C~80°C에서 1' -카르보닐디이미다졸과 반응시킨후, 식



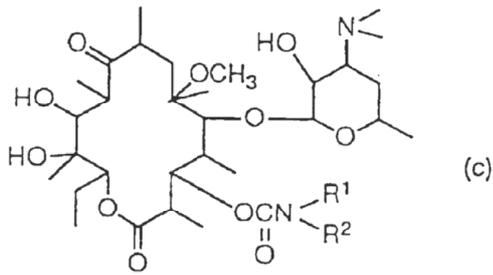
(식중, R¹, R²는 전술한 바와 같다)로 표시되는 아민을 가하고 0°C~30°C에서 반응시켜 식(b)



(식중, R은 전술한 바와 같다)로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 또한 적당한 이소시아네

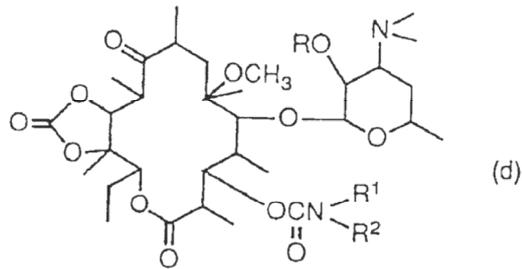
이트와 염기를 사용하여도 식(b)의 화합물을 얻을 수 있다.

공정(3) : 공정(2)에서 얻은 화합물을 저급알코올중, 실온 ~ 100℃에서 반응시킴으로서 식(c)



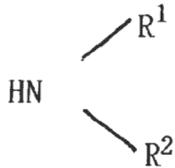
로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 여기서 저급알코올로서는 메탄올, 에탄올, 프로필알코올, 부틸알코올 등이 사용될 수 있다.

공정(4) : 공정(2)에서 얻은 화합물을 병행하, 적당한 불활성 용매중, 포스겐 다이머 또는 포스겐 트리머 등의 시약과 피리딘 등의 염기를 사용하여 식(d)

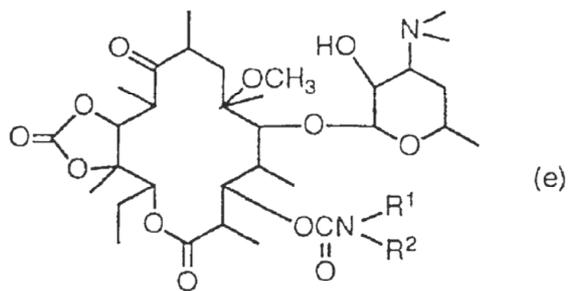


(식중, R은 전술한 바와 동일하다)로 표시되는 화합물을 얻을 수 있다. 여기서 적당한 불활성 용매란 공정(1)에서 사용되는 것과 같은 것이다.

공정(5) : 공정(1)에서 얻은 화합물을 공정(4)와 동일하게 반응시킨 후, 동일 반응 용기내에 식



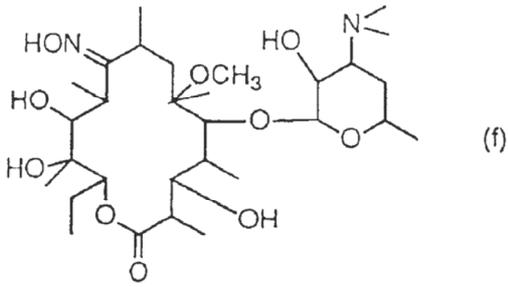
(식중, R¹, R²는 전술한 바와 동일하다)로 표시되는 아민을 가하고, 0℃~실온에서 반응시킴으로서도 식(d)의 화합물을 제조할 수 있다. 이어서 이 화합물(d)을 공정(3)과 같은 방법으로 반응시켜 식(e)



로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

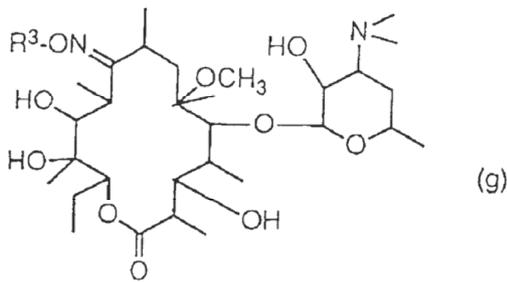
[제조방법 2] 6-O-메틸에리쓰로마이신A 9-옥심을 출발원료로 하는 방법.

공정(6) : 6-O-메틸에리스로마이신A 9-옥심을 저급알코올중 0℃~30℃에서 산과 반응시켜 식(f)

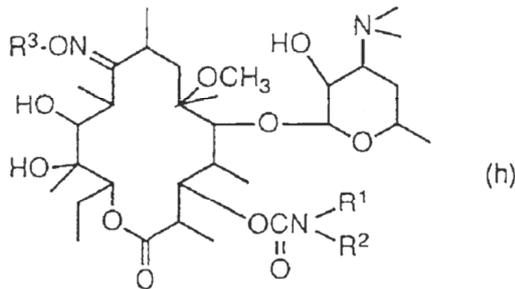


로 표시되는 화합물을 얻는다. 여기서 저급알코올이란 공정(3)에서 사용되는 것과 동일하다. 또한 산으로는 염산, 브롬화수소산, 황산 등이 사용된다.

공정(7) : 공정(6)에서 얻은 화합물을 불활성 용매중, 식 R³D(식중 R³는 전술한 바와 같으며, D는 임의의 할로겐 원자를 나타낸다)로 표시되는 시약과 염기를 0℃~30℃에서 반응시켜 식(g)

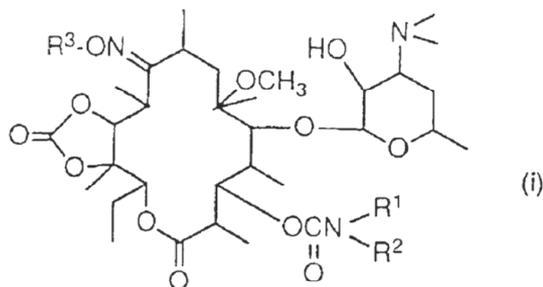


(식중, R³는 전술한 바와 같다)로 표시되는 화합물을 얻는다. 이어서, 공정(1), (2), (3)과 동일하게 반응시킴으로써 식(h)



(식중, R³는 전술한 바와 같다)로 표시된 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다. 여기서 불활성 용매로서는 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴 또는 이들의 혼합용매 등이 사용된다. 염기로서는 수소화나트륨, 수산화칼륨, 나트륨비스-트리메틸실릴아미드 등이 사용된다.

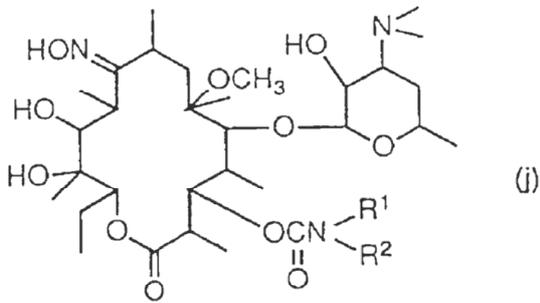
공정(8) : 식(g)의 화합물을 공정(1), (2)와 같이 반응시킨 후, 공정(4)와 동일하게 반응시켜 11, 12-사이클리카르보네이트화하고, 공정(3)과 동일하게 반응시킴으로써 식(i)



(식중, R³는 전술한 바와 같다)로 표시되는 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다.

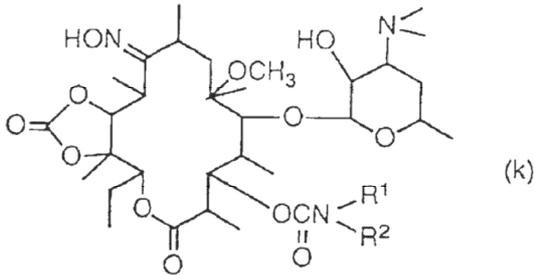
공정(9) : 공정(6)에서 얻은 화합물을 공정(1)과 같이 반응시켜 2' 위치 및 9위치의 옥심의 히드록시기

를 보호한 후, 공정(2), (3)의 순서로 반응시킴으로서 식(j)



로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

공정(10) : 공정(6)에서 얻은 화합물을 공정(1)과 동일하게 반응시켜서 2' 위치 및 9위치의 옥심의 히드록시기를 보호시킨 후, 공정(2), (4), (3)의 순서로 반응시킴으로서 식(k)



로 표시되는 본 발명의 화합물을 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구 또는 비경구적으로 투여할 수 있다. 그의 투여 제형은 정제, 캡슐제, 분제, 트로우치제, 연고, 현탁제, 좌제, 주사제 등이며, 이들은 관용의 제제기술에 의해 제조할 수 있다.

[산업상의 이용분야]

본 발명의 화합물은 에리트로마이신 감수성균 및 내성균에 대하여 강한 항균활성을 갖는다. 따라서 본 발명의 화합물은 사람 및 동물(농원 동물을 포함)에서 세균 감염증의 치료를 위한 항균제로서 유용하다.

[발명을 실시하기 위한 최량의 형태]

이하 실시예에서 본 발명을 더 상세히 설명한다.

[실시예 1]

3-O-(2, 3, 4, 5, 6-펜타플루오로페닐)아미노카르보닐-5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리트로노라이드 A 11, 12-사이클릭카르보네이트의 제조.

(1) 5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리트로노라이드 A 무수초산 2.27ml(0.024몰)을 가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 감압하, 아세톤을 증류하고, 잔사를 디클로로메탄으로 추출했다. 디클로로메탄 층을 포화탄산수소나트륨 용액, 이어서 포화식염수로 순차세정하고, 무수 황산마그네슘상에서 건조한 후, 감압하, 용매를 증류했다. 잔사를 에테르-n-헥산으로 재결정하여 백색분말의 2'-O-아세틸-5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리트로노라이드 12.17g을 얻었다.

융점 : 158~160℃

Mass(FAB) m/z : 632[MH]⁺

¹H-NMR(200MHZ, CDCl₃) δ (ppm) : 2.07(3H, s), 2.26(6H, s),

2.95(3H, s), 3.26(1H, s), 3.96(1H, s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3469, 1750, 1733, 1693

(2) 상기(1)에서 얻은 화합물 1.90g(3.0밀리몰)을 디클로로메탄 25ml에 용해하고, 빙냉하 피리딘 3.63ml(45밀리몰)과 트리클로로메틸클로로포르메이트 0.90ml(7.5밀리몰)을 가하고, 3시간 교반했다. 2,3,4,5,6-펜타플루오로아닐린 2.75g(15밀리몰)을 가하고, 실온에서 15시간 교반했다. 얼음 조각과 탄산수소나트륨 0.5g을 가한 후, 에틸아세테이트로 추출했다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (용출용매 : 헥산 : 아세톤 : 트리에틸아민 = 10 : 6 : 0.2)로 정제하여 2'-O-아세틸-3-O-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)아미노카르보닐-5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리트로노라이드 A 11, 12-사이클릭카르보네이트 1.29g을 얻었다.

(3) 상기 (2)에서 얻은 화합물 450mg(0.52밀리몰)을 메탄올 30ml에 용해하고 24시간 교반한 후, 용매를 증류하여 표제화합물 375mg을 얻었다.

융점 227~229℃(메탄올로 결정화)

Mass(FAB) m/z : 825[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.30(6H, s), 2.99(3H, s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3420, 1813, 1747, 1721

[실시예 2]

3-0-이미다졸릴카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-[0-(2, 4, 6-트리메틸벤질)옥심]의 제조

(1) 6-0-메틸에리트로마이신A 9-옥심 500g(0.655몰)을 1N 염산 1ℓ에 용해하고, 실온에서 24시간 방치했다. 다음에 수산화나트륨 수용액을 가하여 pH 10으로 하고, 석출한 결정을 여과하여 얻었다. 결정을 디클로로메탄에 용해하고 포화식염수로 세정한 후, 무수 황산마그네슘상에서 건조했다. 이어서 감압하 디클로로메탄을 증류하고, 잔사를 메탄올로 결정화함으로써 백색분말의 5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-옥심 259.8g을 얻었다.

융점 : 257~260℃

Mass(FAB) m/z : 605[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.42(3H, s), 2.34(6H, s), 2.99(3H, s), 3.26(1H, s), 3.57(1H, s), 4.37(1H, s), 4.42(1H, d, j=7Hz),

5.23(1H, dd, j=11Hz, 2Hz), 7.43(1H, broad-s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3523, 3370, 1712, 1188, 1169, 1085

(2) 상기(1)에서 얻은 화합물 1.73g(2.87밀리몰)과 2,4,6-트리메틸벤질클로라이드 726mg(4.30밀리몰)을 N,N-디메틸포름아미드 20ml에 용해하고, 60% 수산화나트륨 138mg(3.44밀리몰)을 가하고 실온에서 6시간 반응시켜 5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-[0-(2,4,6-트리메틸벤질)옥심] 2.34g의 백색거품상 물질로서 얻었다.

(3) 상기(2)에서 얻은 화합물 2.34g(3.18 밀리몰)을 아세톤 20ml중, 무수아세트산 0.39ml(4.13 밀리몰)과 반응시켜 2'-0-아세틸-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-[0-(2,4,6-트리메틸벤질)옥심] 1.74g을 백색거품상 물질로서 얻었다.

(4) 상기(3)에서 얻은 화합물 900mg(1.16밀리몰)을 디클로로메탄 12ml에 용해하고 1,1'-카르보닐이미다졸 940mg(5.8밀리몰)과 4-디메틸아미노피리딘 156mg(1.28밀리몰)을 가하고, 7.5시간 가열 환류했다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 클로로포름 : 메탄올 : 암모니아 = 20 : 1 : 0.3)로 정제하여 표제화합물 117mg과 2'-0-아세틸-3-0-이미다졸릴카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-[0-(2,4,6-트리메틸벤질)옥심] 290mg을 백색거품상 물질로서 얻었다.

표제화합물

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.26(3H, s), 2.37(9H, s),

2.41(3H, s), 2.99(3H, s), 4.06(1H, s), 5.70(2H, s),

6.85(2H, s), 7.11(1H)

2'-0-아세틸-3-0-이미다졸릴카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 9-[0-(2,4,6-트리메틸벤질)옥심]

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.20(3H, broad-s), 2.26(3H, s),

2.36(12H, s), 2.98(3H, s), 3.29(1H, s), 4.60(1H, s),

5.70(2H, s), 6.84(2H, s), 7.19(1H), 7.49(1H), 8.20(1H)

[실시예 3]

3-0-(2,4-디플루오로페닐)아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 11,12-사이클릭카르보네이트의 제조

(1) 실시예 1의 (1)에서 얻은 화합물 50g(84.8밀리몰)을 디클로로메탄 500ml에 용해하고, 빙냉하 피리딘 102.6ml(1.27몰)을 가했다. 동일온도에서 트리클로로메틸클로로포르메이트 25.4ml(212밀리몰)의 디클로로메탄 용액 40ml를 적하하고, 5.5시간 교반했다. 반응액에 빙수와 포화탄산수소나트륨 용액을 소량씩 가하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 디클로로메탄 층을 포화탄산수소나트륨 용액, 포화식염수의 순서로 세정하고, 무수 황산마그네슘상에서 건조한 후, 감압하, 용매를 증류했다.

잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 아세톤 : n-헥산 : 트리에틸아민 = 6~10 : 10 : 0.2)로 정제함으로써 백색거품상 물질의 2'-0-아세틸-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리트로노라이드A 11,12-사이클릭카르보네이트 41.93g을 얻었다.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.05(3H, s), 2.25(6H, s),

2.92(3H, s), 4.57(1H, d, J=9Hz), 4.74(1H, s),
4.75(1H, dd, J=10Hz, 9Hz), 5.13(1H, dd, J=12Hz, 2Hz)

(2) 상기(1)에서 얻은 화합물 450mg(0.685밀리몰)을 테트라히드로푸란 10ml에 용해하고, 2,4-디플루오로 페닐이소시아나이드 0.41ml(3.425밀리몰)과 피리딘 0.08ml(1.028밀리몰)을 가하고, 실온에서 18시간 교반했다. 반응액을 에틸아세테이트로 추출하고, 포화식염수로 세정한 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 클로로포름 : 메탄올 : 25% 암모니아수 = 20 : 1 : 0.1)로 정제하여 거품상 물질 40mg을 얻었다.

(3) (2)에서 얻은 화합물 40mg을 메탄올 중, 3시간 가열환류하고, 아세틸기를 제거하여 표제화합물 40mg을 백색거품상 물질로서 얻었다.

¹H-NMR(200MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 1.30(3H, s), 2.22(6H, s),

3.03(3H, s), 4.03(1H, d, J=7Hz), 4.76(1H, s),

5.02(1H, d, J=9Hz), 6.82~6.95(2H), 7.18(1H, broad-s),

8.02~8.15(1H)

[실시예 4]

3-0-(3-니트로페닐)아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리쓰로노라이드A 11,12-사이클릭카르보네이트의 제조

실시예 1의 (1)에서 얻은 화합물 1.90g(3.0밀리몰)과 피리딘 3.63ml(45밀리몰)과 트리클로로메틸클로로포르메이트 0.90ml(7.5밀리몰), 이어서 3-니트로아닐린 2.07g(15밀리몰)을 사용하여 실시예 1과 동일하게 반응시켜 표제화합물 1.65g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 780 [MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.18(6H, s), 3.04(3H, s),

7.79(1H, broad-s), 7.51(1H, m), 7.88(1H, m), 7.93(1H, m),

8.83(1H, m)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3346, 1818, 1742, 1706

[실시예 5]

3-0-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리쓰로노라이드A 11,12-사이클릭 카르보네이트의 제조

실시예 1의 (1)에서 얻은 화합물 1.90g(3.0밀리몰)과 피리딘 3.63ml(45밀리몰)과 트리클로로메틸클로로포르메이트 0.90ml(7.5밀리몰), 이어서 N,N-디메틸에틸렌디아민 1.63g(15밀리몰)을 사용하여 실시예 1과 동일하게 반응시켜 표제화합물 0.86g을 얻었다.

Mass (FAB) m/z : 730[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.26(6H, s), 2.30(6H, s), 3.02(3H, s), 5.43(1H, t)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3387, 1815, 1738, 1713

[실시예 6]

3-0-[2-(디메틸아미노)에틸]아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리쓰노라이드A의 제조

5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리쓰로노라이드A 2.95g(5.0밀리몰)을 테트라히드로푸란 25ml에 용해하고, N,N'-카르보닐디이미다졸 2.43g(15밀리몰)을 가하고, 5시간 환류했다. 에틸아세테이트로 추출하고, 용매를 증류하고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 아세톤 : 클로로포름)에서 과잉의 N,N'-카르보닐디이미다졸을 제거했다. 얻어진 무색 카라멜 2.96g을 에틸아세테이트 20ml에 용해하고, N,N'-디메틸에틸디아민 1.09g(10.0밀리몰)을 가하고, 실온에서 3일간 교반했다. 에틸아세테이트로 추출한후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 8~15% 메탄올-클로로포름)으로 정제하여 무색결정성 분말의 표제화합물 0.53g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 704[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) : 2.23(6H, s), 2.28(6H, s), 3.06(3H, s),

IR(KBr, cm⁻¹) : 3455, 3327, 1738, 1723, 1697

[실시예 7]

3-0-(3-아미노프로필)아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리쓰로노라이드 A의 제조.

(1) 실시예 1의(1)에서 얻은 화합물 1.26g(2.0밀리몰)을 디클로로에탄 15ml와 테트라히드로푸란 10ml의 혼합액에 용해하고, N,N'-카르보닐디이미다졸 1.30g(8밀리몰)을 가하고 8시간 가열 환류했다. 용매를

증류하고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 아세톤 : 헥산 : 트리에틸아민 = 5 : 10 : 0.1)을 행하여, 2'-0-아세틸-3-0-이미다졸릴카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-에틸에리스로노라이드A 1.14g을 얻었다.

(2) 상기(1)에서 얻은 1g을 테트라히드로푸란 10ml에 용해하고, 1,3-디아미노프로판 0.22ml(2.5밀리몰)을 가하고, 16시간 실온에서 교반했다. 용매를 감압하 증류하고, 메틸렌클로라이드로 추출한 후, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 클로로포름 : 메탄올 : 암모니아수 = 100 : 20 : 0.5)에서 정제하여 무색거품상의 표제 화합물 0.74g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 690[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.28(6H, s), 3.05(3H, s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3414, 1724

[실시예 8]

3-0-(2,3-디하이드록시프로필)아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드 A의 제조.

실시예 7의 (1)과 같은 방법으로 얻은 화합물 1.81g(2.5밀리몰)을 테트라히드로푸란 15ml와 N,N-디메틸포름아미드 10ml의 혼합액에 용해하고, 3-아미노-1,2-프로판디올 683mg(7.5밀리몰)을 가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 용매를 감압하 증류하고, 에틸아세테이트로 추출했다. 용매를 증류하여 얻은 무색거품상의 화합물 1.72g을 메탄올 10ml에 용해하고, 15시간 교반했다. 용매를 증류하고, 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 클로로포름 : 메탄올 : 암모니아수 : 100 : 10 : 0.1)로 정제하여 무색거품상의 표제 화합물 1.17g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 707[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.48(6H, s), 3.04(3H, s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3436, 1735,

[실시예 9]

3-0-[(3-아미노-2-히드록시)프로필]아미노카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드A의 제조.

실시예 7의 (1)과 동일한 방법으로 얻은 화합물 1.5g(2.07밀리몰)과 1,3-디아미노-2-프로판올 372mg(4.13밀리몰)을 사용하여 실시예 8과 동일하게 반응시켜 무색거품상의 표제 화합물 0.83g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 706[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.30(6H, s), 3.04(3H, s), 5.71(1H, broad-s),

IR(KBr, cm⁻¹) : 3437, 1808, 1736

[실시예 10]

3-0-(1-메틸피페라진-4-일)카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드A의 제조.

실시예 7의 (1)과 동일한 방법으로 얻은 화합물 3.2g(4.41밀리몰)과 1-메틸피페라진 1.94ml(17.6밀리몰)을 사용하여 실시예 8과 같이 반응시켜 표제 화합물 1.43g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 716[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.33(9H, s), 3.06(3H, s)

IR(KBr, cm⁻¹) : 3459, 1814, 1737, 1703

[실시예 11]

3-0-(1-메틸피페라진-4-일)카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드A 11,12-사이클릭카르보네이트의 제조.

(1) 실시예 10에서 얻은 화합물 1.26g을 아세톤 15ml에 용해하고, 무수아세트산 0.25ml(2.64밀리몰)을 가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 에틸아세테이트로 추출하여 무색거품상의 2'-0-아세틸-3-0-(1-메틸피페라진-4-일)카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드 A 1.31g을 얻었다.

(2) 상기 (1)에서 얻은 화합물 1.31g을 디클로로메탄 20ml에 용해하고, 빙냉하 피리딘 2.13ml(26.4밀리몰)과 트리클로로메틸클로로포르메이트 0.53ml(4.4밀리몰)을 가하고, 3시간 교반했다. 얼음 조각과 탄산수소나트륨 분말을 가하고, 수층의 pH를 7로 한 후, 용매를 감압하 증류했다. 에틸아세테이트로 추출한 후, 용매를 다시 감압하 증류했다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 5~10% 메탄올-클로로포름)에서 정제하여 2'-0-아세틸-3-0-(1-메틸피페라진-4-일)카르보닐-5-0-데소사미닐-6-0-메틸에리스로노라이드A 11,12-사이클릭카르보네이트 0.81g을 얻었다.

(3) 상기(2)에서 얻은 화합물 0.81g을 메탄올 20ml에 용해하고, 1일 교반하여 표제 화합물 0.54g을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 742[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.30(6H, s), 2.32(3H, s), 3.02(3H, 3),

IR(KBr, cm⁻¹) : 3459, 1814, 1742, 1704

[실시예 12]

3-O-(2-시아노이미노-1,3-옥사졸리딘-4-일)메틸아미노카르보닐-5-O-데소사미닐-6-O-메틸에리트로노라이드A의 제조.

실시예 9에서 얻은 화합물 353mg(0.5밀리몰)을 에탄올 10ml에 용해하고, S, S'-디메틸-N-시아노디티오이미노카보네이트 146mg(1.0밀리몰)을 가하고, 7시간 교반했다. 용매를 감압하 증류하고, 에틸아세테이트로 추출했다. 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용출용매 : 클로로포름 : 에탄올 : 암모니아수 = 20 : 1 : 0.1)에서 표제화합물 318mg을 얻었다.

Mass(FAB) m/z : 757[MH]⁺

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.30(6H, s), 3.05(3H, s), 5.55(3H, broad-s),

IR(KBr, cm⁻¹) : 3424, 2195, 1738, 1656

[시험예(시험관내 항균활성)]

감수성 디스크용 배지(에이켄가가쿠제)를 사용하여 본 발명 화합물의 각종 시험균에 대한 시험관내 항균력을 일본화학요법학회 MIC측정법에 준하여 측정하였다. 비교약제로서 6-O-메틸에리트로마이신A를 사용했다. 그의 결과를 MIC(미생물 생육최소 저지농도 mcg/ml)로 표시했다.

[표 1]

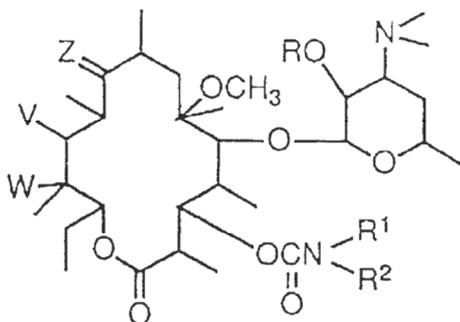
시험관내 항균활성 MIC치(mcg/ml)

균종 \ 화합물	실시예 1	비교약제
S. aureus 209P-JC	0.05	0.10
S. aureus Smith 3	0.10	0.10
S. epidermides IID 866	0.10	0.10
E. faecalis CSJ 1212	0.39	0.78
S. aureus J-109	100	>100
S. aureus B1	0.78	>100
S. aureus C1	0.78	>100

(57) 청구의 범위

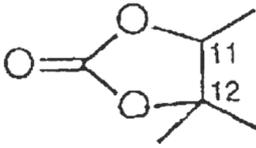
청구항 1

식

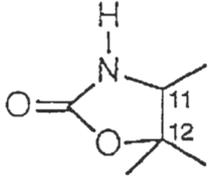


[식중, R¹ 및 R²는 각각 수소원자, 페닐기, 『할로겐원자, 니트로기 또는 아미노기』 중에서 선택된 1~5 개로 치환된 페닐기, C₁~C₁₅의 알킬기, 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유하는 C₂~C₁₅의 알킬기, C₇~C₁₅의 알킬기 또는 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유하는 C₇~C₁₅의 아르알킬기를 나타내던가, 또는 R¹과 R²는 인접하는 질소원자와 함께 환을 형성하는 기를 나타내며, Z는 산소원자 또는

식=N-O-R³(식중, R³는 수소원자, C₁~C₈의 알킬기, 『질소원자, 산소원자 또는 황원자』를 함유한 C₂~C₁₈의 알킬기, 벤질기 또는 『할로겐원자 또는 C₁~C₄의 알킬기』에서 선택된 1~5개로 치환된 벤질기)로 표시되는 기를 나타내고, V는 히드록시기를 나타내고, W는 수소원자 또는 히드록시기를 나타내던가, 또는 V와 W는 11, 12 위치의 탄소원자와 함께 식



로 표시되는 기, 또는 식



로 표시되는 기를 나타내고,

R은 수소원자, C₂~C₁₅의 알콕시카르보닐기, 알킬부분에 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅ 알콕시카르보닐기, C₂~C₁₅의 아실기, 산소원자를 함유하는 C₂~C₁₅의 아실기 또는 피리딜카르보닐기를 나타낸다]로 표시되는 5-O-데소사미닐에리스로노라이드 유도체 및 그의 약학상 허용되는 산부가염.