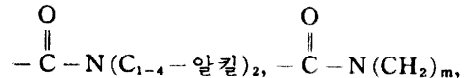
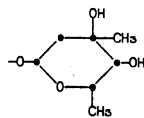
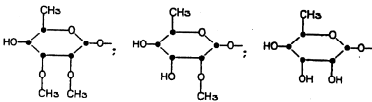


상기식에서 R은 일반식 $\text{HN} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ 의 그룹이고 여기에서 (i) R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬, 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ (여기서, n은 0,1 또는 2이며 Ph는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐이다)그룹이고 단, R^3 와 R^4 가 둘다 수소일 수 없거나, (ii) R^3 및 R^4 가 인접한 질소원자와 함께 5 내지 12개의 환원자를 함유하는 모노사이클릭환, 또는 8 내지 20개의 환원자를 함유하는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환시시템을 형성하며, 이때 다른 환원자중 하나는 산소, 황, 또는 질소일 수 있고 하나 이상의 탄소원자는 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시,



하이드록실, 할로, 할로- C_{1-4} 알킬, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{알킬})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2)_m$, 시아노, 에틸렌디옥시, 벤질, 페닐, 또는 할로, C_{1-4} -알킬 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐로 치환될 수 있으며, m은 4 내지 7의 정수이고 ; R_1 은



또는 에이며 ; R_2 는 수소 하이드록실 또는 이다.

본 명세서에서 나타낸 구조는 입체화학적으로 도시되어 있지 않지만, 입체화학은 이 화합물을 제조하기 위한 항생물질, 예를 들면 티로신의 입체화학과 동일하다.

R^3 와 R^4 가 인접한 질소원자와 함께 모노사이클릭 환을 형성하는 일반식(1)화합물의 아그룹은 특히 유용한 그룹이다.

대표적인 모노사이클릭 환은 피롤리딘-1-일, 피페리딘-1-일, 모폴린-4-일, 피페라진-1-일, 헥사하이드로아제핀-1-일, 옥타하이드로아조닌-1-일, 옥타하이드로-1H-아조닌-1-일, 아자사이클로트리데칸-1-일 등이 있다.

대표적인 비사이클릭 및 트리사이클릭 환은 데카하이드로퀴놀린-1-일, 데카하이드로이소퀴놀린-2-일, 데카하이드로사이클로헥타[b]피롤-1-일, 데카하이드로사이클로헥타[c]피롤-2-일, 데카하이드로사이클로헥텐[c]아제핀-2-일, 데카하이드로사이클로헥텐[d]아제핀-3-일, 아자비사이클로헥타닐그룹(예, 3-아자비사이클로[3,2,0]헥탄-3-일), 아자비사이클로옥타닐그룹(예, 6-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-6-일), 아자비사이클로노나닐그룹(예, 3-아자비사이클로[3,2,2]-노난-3-일), 아자비사이클로데카닐그룹(예, 4-아자비사이클로[5,3,0]데칸-4-일), 아자트리사이클로그룹(예, 2-아자트리사이클로[6,2,2,2,^{3,6}]테트라데칸-2-일 또는 도데카하이드로카바졸-9-일) 및 스피로-융합 시스템(예, 1-아자스피로[4,5]데칸-1-일)이 있다.

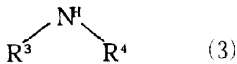
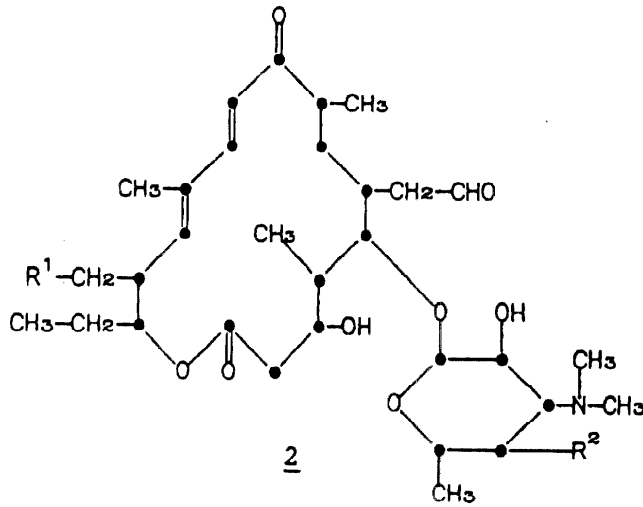
탄소원자에 하나 이상의 치환체를 갖는 대표적인 환은 1,3,3-트리메틸-6-아자비사이클로[3,2,1]옥탄-6-일, 4-피페리디노피페리딘-1-일, 3,3,5-트리메틸 헥사하이드로아제핀-1-일, 4-페닐-피페리딘-

1-일, 3,5,-디메틸피페리딘-1-일, 3-(N,N-디에틸카바모일)피페리딘-1-일 등이다.

알킬 그룹은 특정한 수의 탄소원자를 함유하며 직쇄, 측쇄 또는 환상일 수 있다. 알케닐 및 알키닐 그룹은 이중 또는 삼중결합을 각각 함유하는 탄화수소 그룹이다.

할로 치환체는 Cl, Br 및 F로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

미합중국 특허 제4,440,759호 및 유리 특허 제103,465호에는 (IA 족 금속 또는 암모늄)시아노보로하이드라이드나 보로하이드라이드 중에서 선택된 환원제와 일반식(3)의 아민을 사용하여 일반식(2)의 알데하이드를 환원성 아미노화시켜 일반식(1)의 화합물을 제조하는 방법이 기술되어 있다.



상기식에서, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 상기 정의한 바와 같다.

이러한 반응에 있어서는 금속 시아노보로하이드라이드가 금속 보로하이드라이드에 비해 더욱 더 선택적이기 때문에 바람직하다. 그러므로 금속 시아노보로하이드라이드를 사용함으로써 마크로라이드 환에 존재하는 디에논이나 C-20알데하이드가 알코올로 환원되는 것을 최소로 할 수 있다. 그러나 금속 시아노보로하이드라이드는 값이 비싸며 매우 다량으로 이용하기가 어렵다. 또한, 시아노보로하이드라이드를 사용하면 반응이 진행되는 동안에 대단한 독성물질인 시아나이드가 방출될 수 있으므로 대규모 공정시 이들의 사용은 폐기처리 문제를 야기시킨다.

본 발명자들은 환원제로서 포름산을 사용하여 마크로라이드의 환원성 아미노화가 성취될 수 있음을 밝혀냈다. 이러한 발견은 상응하는 일반식(2)의 화합물을 환원적으로 아미노화시켜 일반식(1)의 화합물을 제조하는 개선된 방법을 제공해 준다. 포름산을 사용함으로써 많은 감응성 부위, 예를 들면 C-9의 카보닐그룹, 이중 결합, C-20의 알데하이드, 당그룹 및 락톤은 포함하는 마크로라이드의 잔기가 변하지 않고 C-3에서 탈수반응이 일어나지 않으면서 효과적으로 환원성 아미노화가 이루어진다. 이외에도, 포름산은 금속 시아노하이드라이드나 하이드라이드에 비해 값이 저렴하며 더욱 더 쉽게 다량으로 이용할 수 있다. 따라서, 포름산을 사용하여 일반식(1)의 화합물을 시판할 수 있을 정도의 양으로 더욱 용이하게 생산할 수 있다. 포름산의 또다른 잇점은 시아노보로하이드라이드를 사용할 경우에 당면하는 폐기처리의 문제점이 발생되지 않는 점이다.

본 발명의 방법이 사용되는 용매로는 통상적으로 불활성 극성 유기용매, 예를 들면 아밀 아세테이트 또는 아세토니트릴이 있다.

본 발명의 방법에 대표적인 온도는 약 35°C 내지 80°C로 변화하지만, 약 60°C 내지 약 75°C의 온도범위가 바람직하다.

본 발명의 방법에 사용된 포름산 용액의 농도는 한정되어 있지는 않지만, 90% 이상의 농도가 바람직하며 95%이상의 농도는 더욱 특히 바람직하다. 본 발명의 방법에서는 포름산 약 1 내지 2당량을 사용하여야 하며 포름산 1당량보다 약간 더 많은 양이 바람직하다.

본 발명의 방법은 아미노화반응이 완결될 때까지 수행한다. 반응의 완결에 소요되는 시간은 예를 들어 온도, 사용된 아미노화제 등과 같은 여러 가지 인자들에 따라서 달라진다. 반응의 진행과정은 표준기술 예를 들어, 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC) 및 박층 크로마토그래피(TLC)를 사용하여 점검할 수 있다.

다음의 실시예로 본 발명의 방법을 상세히 설명하며, 이들로 본 발명은 제한하는 것은 아니다. 이들 실시예에서 약어 "20-DH-00"는 "20-디하이드로-20-데옥시"를 의미한다.

[실시예 1]

[20-DH-00-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)]

데스마이코신의 제조방법]

데스마이코신(15.44g, 0.02몰), 3,5-디메틸-피페리딘(2.26ml), 아세토니트릴(80ml)과 K_2CO_3 (2.76g)

를 혼합하여 실온에서 한시간 동안 교반시킨다. 다음에는, 여과하여 K_2CO_3 를 제거하고, 잔류용액에 아세트니트릴(20ml)과 95 내지 97% 포름산(0.917g, 0.021몰)의 혼합물을 적가한다. 이 혼합물을 발생된 가스방출이 중지될 때까지 약 65°C로 가열하고 반응 혼합물을 냉각시킨 다음 용액의 pH를 6.5로 조정한다. 형성된 침전물을 여과하여 분리한 다음 물(400ml)중에 용해시킨다. 이 용액의 pH를 11 내지 12로 조정한다. 이 혼합물을 교반시키고 형성된 침전물을 여과하여 물로 세척한 다음 진공오븐에서 약 60°C로 건조시켜 표제 화합물 12.64g(수율 90%)을 수득한다.

[실시예 2]

[20-DH-D0-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)데스

마이코신의 다른 제조방법]

디클로로메탄(40ml), 95 내지 97% 포름산(1.97g, 0.04몰)과 3,5-디메틸피페리딘 유리염기(2.76ml)를 함께 혼합하여 환류하에 가열한다.

CH₂Cl₂(60ml)중의 데스마이코신(15.44g)의 용액을 42°C의 온도에서 약1시간에 걸쳐 환류반응혼합물에 적가한다. 약 1.5시간 후에 물(100ml)을 가한다. pH가 약5.9인 용액에 농염산을 가하여 pH를 4.3로 조정한다. 수층을 분리하여 물(300ml)을 가하고 용액에 20%수산화나트륨을 가하여 pH 11로 조정한다. pH를 조정할 때 침전되는 고체를 여과하여 분리시키고 물로 세척한 다음 건조시켜 생성물 14.6g(수율 92.3%)을 수득한다.

[실시예 3]

[탈로신으로부터 20-DH-D0-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)데스마이코신의 제조방법]

물중의 탈로신포스페이트(399mg/ml, 91.0ml, 0.04몰)를 35°C로 서서히 가열하면서 황산을 가하여 용액의 pH를 1.6으로 조정한다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시킨다. 이 혼합물에 아밀 아세테이트(80ml)를 가하고 5N수산화나트륨을 가하여 pH11로 조정한다. 다음 아밀 아세테이트층을 분리한다. 3,5-디메틸피페리딘(4.52g, 0.04몰)을 실온에서 아밀 아세테이트 용액에 가하고 반응 혼합물을 70°C로 가열한다.

아밀 아세테이트(20ml)중의 포름산(96%, 2.01g, 0.042몰)을 아밀 아세테이트 용액에 서서히 가한다. 2시간 후에, 반응혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 물(100ml)을 첨가하고 농염산을 가하고 용액의 pH를 약 4.5로 조정한다. 수층을 분리하여 물(700ml)로 희석시킨다. 이 용액을 실온에서 교반시키면서 5N수산화나트륨을 가하여 pH약 11 증가시킨다. 형성된 백색의 침전물을 여과하여 분리하고 진공하에 건조시켜 생성물 28.86g(수율 87.3%)을 수득한다.

[실시예 4]

[20-DH-D0-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)탈로신 및 20-DH-D0-20-(3,4-디메틸피페리딘-1-일)데스마이코신의 제조방법]

물중의 탈로신 포스페이트(91.0ml, 399mg/ml)에 아밀 아세테이트(100ml)을 가한다. 이 용액에 5N수산화나트륨을 가하여 pH11로 조정하고 유기층을 분리한다. 이 용액에 3,5-디메틸피페리딘(4.52g)을 가한 다음 반응 혼합물을 70°C로 가열한다. 이 혼합물에 아밀 아세테이트(30ml)중의 포름산(96%, 1.96g)을 20분에 걸쳐 가하고 반응 혼합물을 70°C에서 밤새 교반시킨다. 다음에는, 물(60ml)을 가하고 용액의 pH를 3.0으로 조정한다. 유기층을 분리하여 버리고, 20-DH-D0-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)탈로신을 함유한 수층은 60%황산을 가하여 pH 1.5 내지 1.6으로 조정한다. 가수분해를 1.5시간 내에 완결된 다음 물(600ml)을 가하고 이 용액에 5N수산화나트륨을 가하여 pH11로 조정한다. 형성된 백색의 침전물을 여과하여 분리하고 물(120ml)로 세척한 다음 건조시켜 20-DH-D0-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)데스마이코신 25.09g(수율77%)을 수득한다.

[실시예 5]

[탈로신으로부터 20-(디-n-프로필아미노)데스마이코신의 제조방법]

물중의 탈로신 포스페이트의 용액(369mg/ml, 100ml, 0.04몰)에 60%황산(2.2ml)을 가하여 pH1.6으로 조정한다. 생성된 용액은 1.75시간 동안 35 내지 40°C로 가열한다 ; 이 시점에서 HPLC하면 가수분해가 완결되었음을 알 수 있다.

이 용액에 아밀 아세테이트(80ml)를 가하고 혼합물의 pH를 5N수산화나트륨(25ml)을 가하여 pH를 11로 조정한다. 다음 아밀 아세테이트층을 분리하여 $MgSO_4$ 를 통해 여과시킨다. 이어서(디-n-프로필)아민(4.08gm 0.04몰)을 가하여 생성된 용액을 70°C로 가열한다. 아밀 아세테이트(10ml) 및 포름산(2g)을 함유하는 용액을 가하고 반응혼합물을 20 시간 동안 70°C에서 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물(100ml)을 가하고 60%황산을 가하여 pH 4.1로 조정한다. 다음 아밀아세테이트 층을 분리하고 물(100ml)로 추출한다. 수층을 합하여 물(600ml)로 희석하고 이 용액에 5N NaOH를 가해 pH11로 조정한다. 생성된 침전물을 여과하여 분리하고 물로 세척한 다음 40°C에서 진공-건조시켜 표제 화합물 24.1g(수율 64%)을 수득한다. UV_{max} (에탄올) : 283 ; nm(ε 24,988) ; FDMS : M^+ =856

[실시예 6]

[20-DH-D0-20-(디-이소부틸아미노)-데스마이코신의 제조방법]

상술한 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 탈로신(369mg/ml, 100ml, 0.04몰)을 가수분해하여 데스마이코신을 수득한다. 아밀 아세테이트(67ml)와 디이소부틸아민(2.6g, 0.02몰)중의 생성된 데스마이코신을 70°C로 가열한다. 다음에는 아밀 아세테이트(5ml)와 포름산(1g)을 함유한 용액을 적가하고 생성된 용액을 70°C에서 21시간동안 가열한 다음 실온으로 냉각시킨다. 이어서 물(100ml)을 첨가하

고 60%황산을 가하여 혼합물의 pH를 4.1로 조정한다. 다음 수층을 분리하여 물(300ml)로 희석한다. 생성된 용액에 5N 수산화나트륨을 가해 pH 11로 조정한다. 후 형성된 침전물을 여과로 회수하여 물로 세척한 다음 40°C에서 진공-건조시켜 표제 화합물 15.8g(수율 80.3%)을 수득한다 ; UV_{max} (에탄올) :

281nm(ϵ 23, 105) ; FDMS : M^+ =885.

[실시예 7]

[20-DH-D0-20-(3-아자비사이클로[3,2,2]노난 -3-일)-데스마이코신의 제조방법]

실시예 5의 방법에 따라 제조된 아밀 아세테이트층의 데스마이코신(67ml)과 3-아자비사이클로 [3,2,2]노난(2.5g, 0.02몰)을 70°C로 가열하고 아밀 아세테이트(5ml) 및 포름산(1g)을 함유한 용액을 적가한다. 생성된 용액을 70°C에서 1.33시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물(100ml)을 가하고 60%황산을 가하여 혼합물의 pH를 4.0로 조정한다. 다음 수층을 분리하여 물(300ml)로 희석시킨다. 이 용액에 5N 수산화나트륨을 가하여 pH로 조정한다. 후 형성된 침전물을 여과하여 분리하고 물로 세척한 다음 40°C에서 진공-건조시켜 표제 화합물 16.2g(수율 92%)을 수득한다. UV_{max} (에탄올) : 281nm(ϵ 22, 711) ; FDMS : M^+ =880.

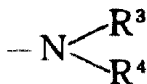
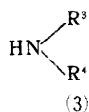
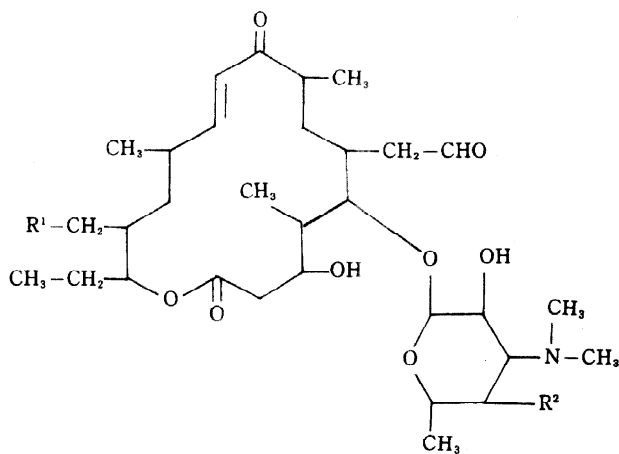
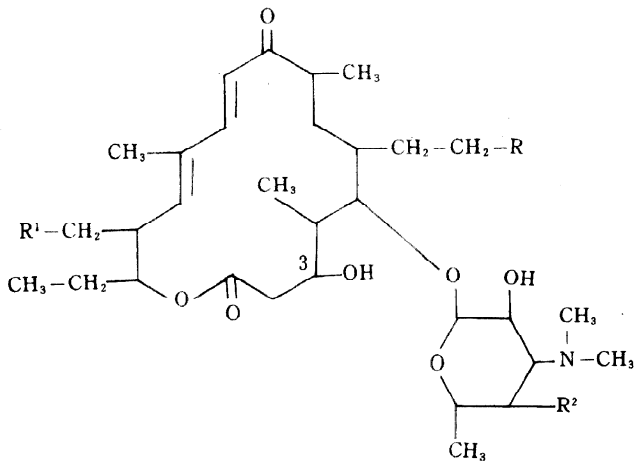
[실시예 8]

상술한 실시예 5와 동일한 방법에 따라 킬로신(389mg/ml, 100ml, 약 0.04몰)을 가수분해하여 데스마이코신을 수득한다. 아밀 아세테이트층의 생성된 데스마이코신에 n-헥실아민(4.0g)을 가하고, 용액을 70°C로 가열한 다음 아밀 아세테이트(10ml) 및 포름산(12g)을 함유한 용액을 가한다. 생성된 용액을 70°C에서 2시간동안 가열한 다음 실온으로 냉각시킨다. 물(100ml)을 가하고 60%황산을 가하여 혼합물의 pH를 4.1로 조정한다. 아밀 아세테이트층을 분리하여 물(100ml)로 추출한다. 수층과 수 추출물을 합하여 물(600ml)로 희석한다. 생성된 용액의 pH를 5N NaOH(12ml)에 의해 pH 11로 조정한다. 형성된 침전물을 여과하여 분리하고 물로 세척한 다음 40°C에서 진공 건조시켜 총 15.1g의 표제 화합물을 수득한다 ; UV_{max} (EtOH) : 282nm(ϵ 17, 318) ; FDMS : M^+ =857. ; 66%DMF 수용액 중, 7.3 및 10에서 적정가능한 그룹.

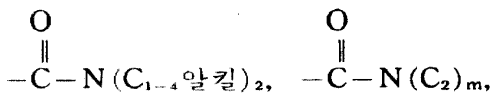
(57) 청구의 범위

청구항 1

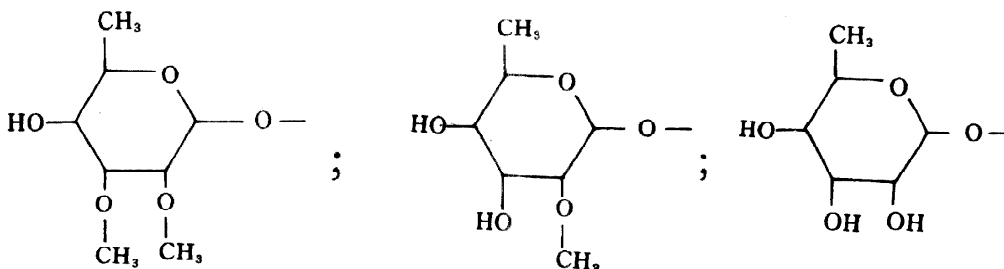
일반식(3)의 아미노화제와 환원제로서 포름산을 사용하여 일반식(2)의 알데하이드를 환원적으로 아미노화시켜 일반식(1)의 C-20-아미노-치환된 유도체 또는 이의 산부가염을 제조하는 방법.

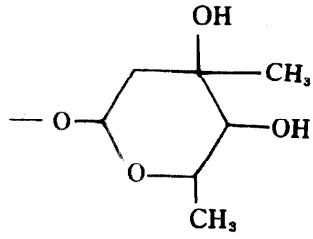


상기식에서, R은 다음 일반식 $\text{—N} \begin{matrix} \text{R}^3 \\ \text{R}^4 \end{matrix}$ 의 그룹이고, 여기에서 (i) R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-8} 알킬, C_{3-10} 사이클로알킬 또는 $\text{—(CH}_2\text{)}_n\text{Ph}$ (여기서, n는 0,1 또는 2이며 Ph는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐이다) 그룹이고 단, R^3 와 R^4 가 둘다 수소일 수 없거나, (ii) R^3 및 R^4 가 인접한 질소원자와 함께 5 내지 12개의 환원자를 함유하는 모노사이클릭 환, 또는 8 내지 20개의 환원자를 함유하는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 환 시스템을 형성하며, 여기에서 다른 환원자 중 하나는 산소, 황 또는 질소일 수 있고 하나 이상의 탄소원자가 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 하이드록실, 할로, 할로- C_{1-4} 알킬, $\text{—N(C}_{1-4}\text{알킬)}_2$, $\text{—N(CH}_2\text{)}_m$,



시아노, 에틸렌디옥시, 벤질, 페닐 또는 할로, C_{1-4} -알킬 및 C_{1-4} 알콕시 중에서 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환된 페닐로 치환될 수 있으며 m은 4 내지 7의 정수이고 ;





또는 R^2 이며 ; R^2 는 수소, 하이드록실 또는

이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 데스마이코신을 3,5-디메틸 피페리딘 및 포름산과 반응시켜 20-디하이드로-20-데옥시-20-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)데스마이코신을 제조하는 방법.