



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07H 17/08 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월28일 10-0700475 2007년03월21일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7016822	(65) 공개번호	10-2002-0016862
(22) 출원일자	2001년12월28일	(43) 공개일자	2002년03월06일
심사청구일자	2005년06월21일		
번역문 제출일자	2001년12월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/005948	(87) 국제공개번호	WO 2001/00640
국제출원일자	2000년06월27일	국제공개일자	2001년01월04일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 아이슬란드, 인도, 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, 슬로베니아, 슬로바키아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 벨리제, 코스타리카, 모로코, 모잠비크,

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

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

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

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

(30) 우선권주장

9915218.3	1999년06월29일	영국(GB)
9915216.7	1999년06월29일	영국(GB)
9930059.2	1999년12월20일	영국(GB)

(73) 특허권자

바이오케미 에스.에이.
스페인 08400 그라놀러스/ 바르셀로나 에이피. 드 코레오스 97

(72) 발명자

센텔라스,빅토르
스페인인-08440카르테데우4-2-에이8플라자요안알시나

가르시아,라파엘
스페인인-08470상트셀로니2에이3오3플라자메르세로도레다

포치,마르타
스페인어-08028바르셀로나1에이1오586에비뉴다이하고날

디아고,요세
스페인어-08400그라놀러스5-에이43칼레요세프카르너

루데셔,요하네스
오스트리아어-6252브라이텐바흐클라인펠101

보쉬,이마쿨라다
스페인어-08500빅21라발코르티네스

(74) 대리인 주성민
 김영

심사관 : 김기연

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 마크플라이드

(57) 요약

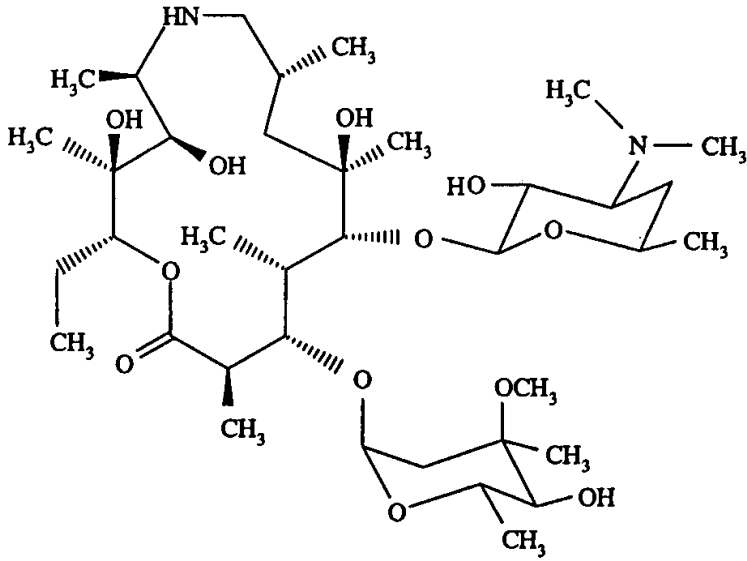
본 발명은 안정적인 일수화물 형태의 아지트로마이신 및 예를 들어 안정적인, 일수화물 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

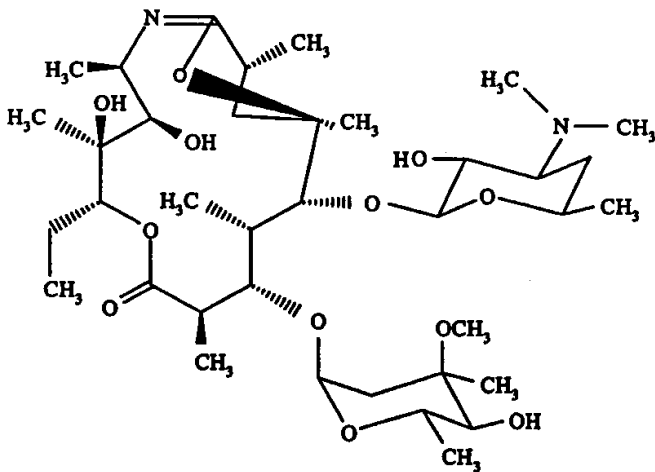
청구항 1.

- i) 하기 화학식 II의 화합물을 붕소화 수소화물로 처리하는 단계,
 - ii) 형성된 중간체 붕산염 화합물을 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 가수 분해하는 단계, 및
 - iii) 반응 혼합물로부터 하기 화학식 III의 화합물을 단리하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III>



<화학식 II>



청구항 2.

- i) 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 제1항에 정의된 화학식 II의 화합물 및 붕소화 수소화물로부터 형성된 중간체 붕산염 화합물을 가수 분해하는 단계, 및
- ii) 반응 혼합물로부터 제1항에 정의된 화학식 III의 화합물을 분리하는 단계를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법.

청구항 3.

- i) 제1항에 정의된 화학식 II의 화합물을 붕소화 수소화물로 처리하는 단계,
- ii) 형성된 중간체 붕산염 화합물을 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 가수 분해하여 제1항에 정의된 화학식 III의 화합물을 얻는 단계,

iii) 단계 ii)에서 얻어진 화학식 III의 화합물을 에리트로마이신 고리 구조의 9a 위치의 아민기에서 메틸화하는 단계, 및
 iv) 아지트로마이신을 예를 들어 용매화물 형태로 단리하는 단계
 를 포함하는, 아지트로마이신의 제조 방법.

청구항 4.

i) 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 제1항에 정의된 화학식 II의 화합물 및 붕소화 수소화물로부터 형성된 중간체 붕산 염 화합물을 가수 분해하는 단계,
 ii) 제1항에 정의된 화학식 III의 화합물을 에리트로마이신 고리 구조의 9a 위치의 아민기에서 메틸화하는 단계, 및
 iii) 아지트로마이신을 단리하는 단계
 를 포함하는, 아지트로마이신의 제조 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 아지트로마이신을 용매화물 형태로 단리하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

유기 용매중의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신의 용액으로부터 유기 용매를 제거하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법.

청구항 10.

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 알코올중에 용해시키고, 알코올성 용액으로부터 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 결정화하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법.

청구항 11.

에탄올, 이소프로판올 또는 메틸 아세테이트중에 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 용해시키고, 유기 용매 및 바람직한 경우 과량의 물을 증류 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법.

청구항 12.

일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 아세톤중에 용해시키고, 수혼화성 유기 용매를 증류 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법.

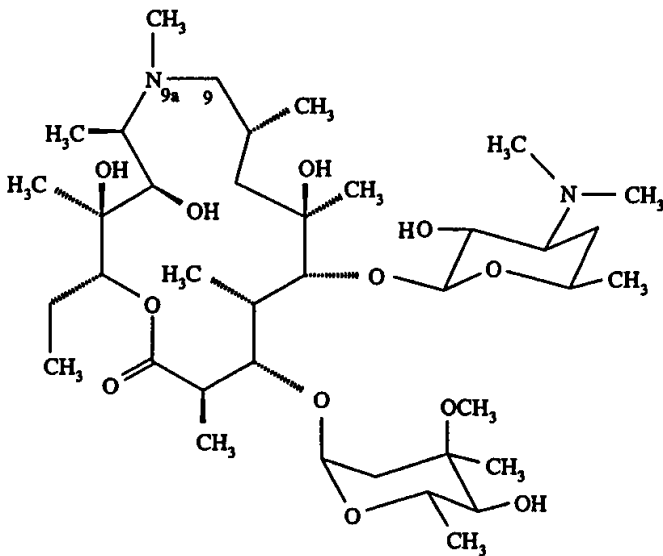
청구항 13.

일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신과 메틸 아세테이트, 아세톤 또는 이소프로판올을 포함하는 조성물.

청구항 14.

- i) 염 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신의 용액 pH를 조정하는 단계, 및
 - ii) 일수화물 형태의 하기 화학식 I의 상기 아지트로마이신을 단리하는 단계
- 를 포함하며, 단계 i)의 상기 아지트로마이신 용액이 용매가 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물로부터 선택되는 수용액인 것을 특징으로 하는, 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법.

<화학식 I>



청구항 15.

일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신 및 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매를 포함하는 조성물.

청구항 16.

실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는, 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신.

청구항 17.

안정한 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신, 또는 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신과 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매의 조성물, 또는 실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 1종 이상의 제약 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 18.

실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는, 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 일수화물 형태의 결정성 아지트로마이신, 또는

유기 용매중의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신의 용액으로부터 유기 용매를 제거하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법;

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 알코올중에 용해시키고, 알코올성 용액으로부터 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 결정화하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법;

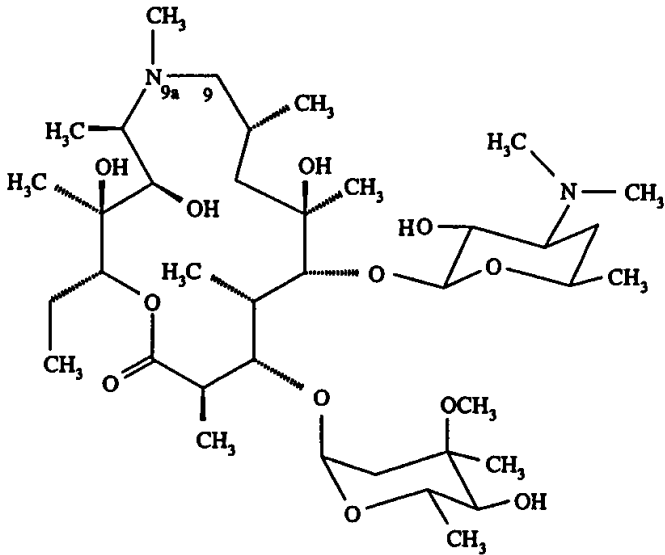
에탄올, 이소프로판올 또는 메틸 아세테이트중에 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 용해시키고, 유기 용매 및 바람직한 경우 과량의 물을 증류 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법;

일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신을 아세톤중에 용해시키고, 수산화성 유기 용매를 증류 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법; 및

- i) 염 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신의 용액 pH를 조정하는 단계, 및
- ii) 일수화물 형태의 하기 화학식 I의 상기 아지트로마이신을 단리하는 단계

를 포함하며, 단계 i)의 상기 아지트로마이신 용액이 용매가 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물로부터 선택되는 수용액인 것을 특징으로 하는, 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법 중 어느 하나의 방법에 의해 얻어진 일수화물 형태의 결정성 아지트로마이신.

<화학식 I>



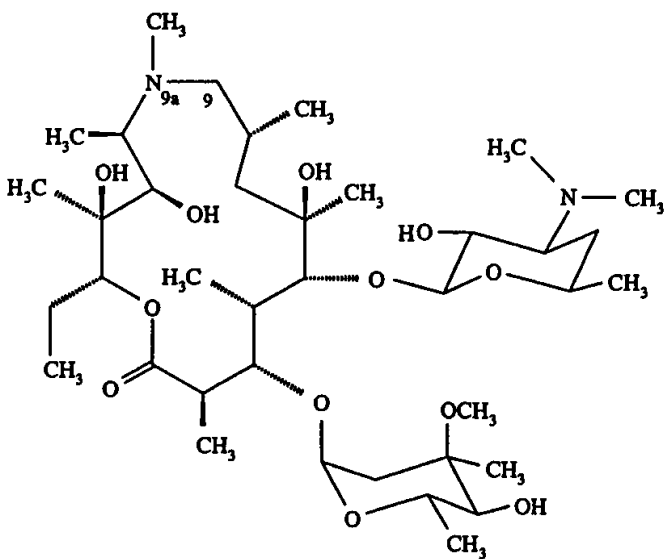
청구항 19.

실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는, 일수화물 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 일수화물 형태의 결정성 아지트로마이신, 또는

- i) 염 형태의 제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 방법에 따라 수득한 아지트로마이신의 용액 pH를 조정하는 단계, 및
- ii) 일수화물 형태의 하기 화학식 I의 상기 아지트로마이신을 단리하는 단계

를 포함하며, 단계 i)의 상기 아지트로마이신 용액이 용매가 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물로부터 선택되는 수용액인 것을 특징으로 하는, 일수화물 형태의 상기 아지트로마이신의 제조 방법에 의해 얻어진 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신.

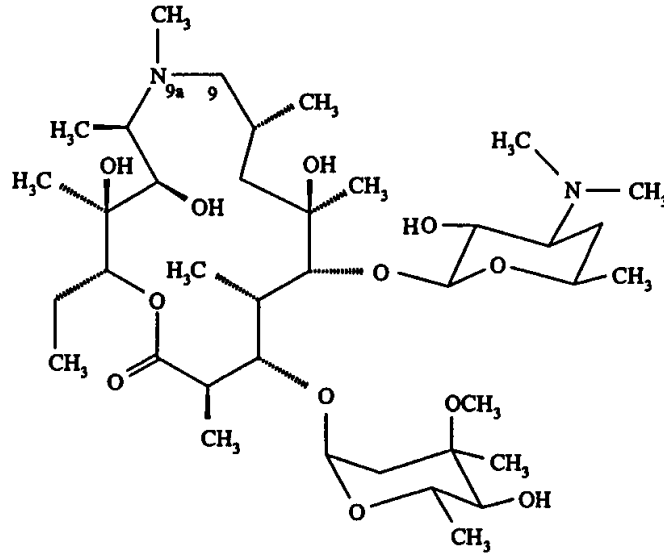
<화학식 I>



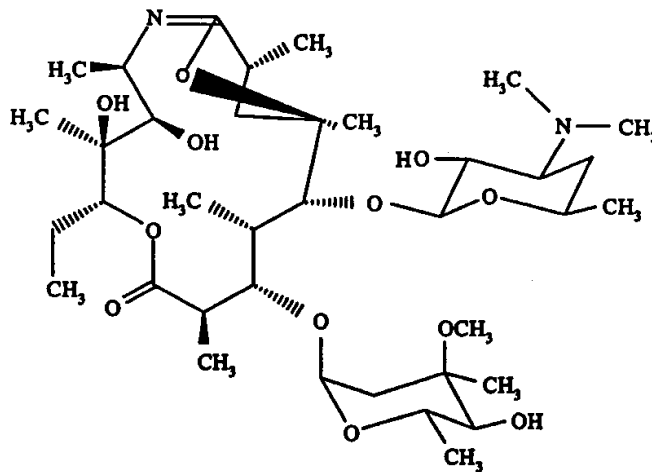
명세서

본 발명은 마크롤라이드, 예를 들어 아지트로마이신 및 유사한 화합물에 관한 것이다. 하기 화학식 I의 아지트로마이신(9-데옥소-9a-아자-9a-메틸-9a-호모에리트로마이신 A)은 예를 들어 문헌(The Merck Index, 12th edition(1996), p.157 (946))에 기재된 공지된 항균제이며, 예를 들어 에리트로마이신 A 9 옥심을 베크만(Beckmann) 재배열하여 하기 화학식 II의 9-데옥소-6-데옥시-6,9-에폭시-9,9a-디데히드로-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A을 얻고, 화학식 II의 화합물을 환원시켜 하기 화학식 III의 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A를 얻고, 화학식 III의 화합물을 N-메틸화하여 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신을 얻음으로써 제조될 수 있다.

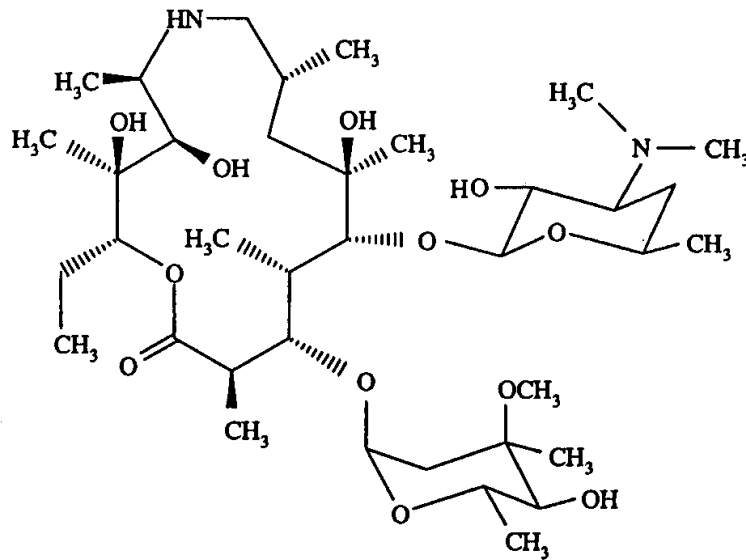
화학식 I



화학식 II

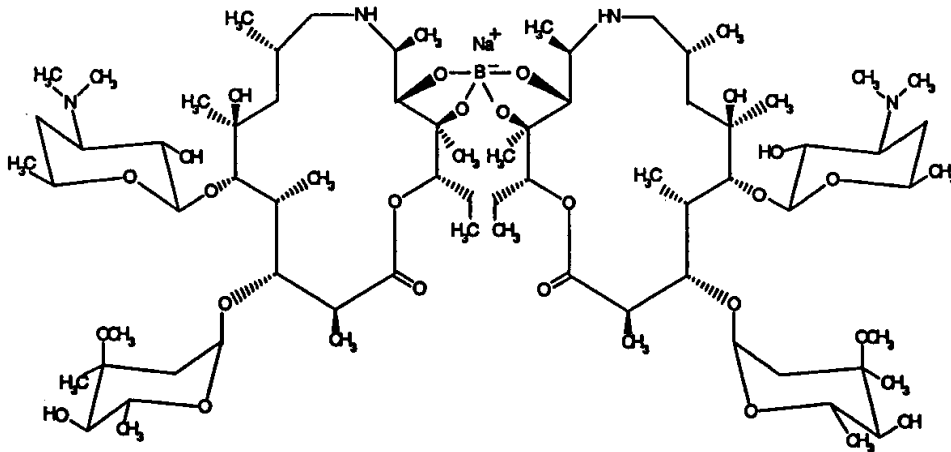


화학식 III



화학식 II의 화합물을 환원시켜 화학식 III의 화합물을 얻는 것은 예를 들어 수소의 사용하에 촉매적으로 또는 별법으로 보로히드ريد, 예를 들어 나트륨 보로히드ريد의 존재하에 수행될 수 있으나, 이 화합물의 사용은 중간체인 붕산염 화합물, 예를 들어 붕산과 화학식 III의 화합물의 1개 이상의 히드록시기의 에스테르를 초래할 수 있다. 생성된 중간체 붕산염 화합물의 화학적 성질은 사용된 환원 조건에 따라 달라질 수 있고, 상이한 중간체 붕산염 화합물 및 그의 혼합물이 얻어질 수 있다. 예를 들어, 자료(MS, ^{11}B 및 ^{13}C NMR)에 따라, 예를 들어 하기 화학식 IV의 중간체 붕산염 화합물이 얻어질 수 있다.

화학식 IV



중간체 붕산염 화합물을 가수 분해하여 화학식 III의 화합물을 얻는 것은 산성 조건하에 수행될 수 있으나, 마크롤라이드 구조를 분해시키는 조건이 관련될 수 있다. 중간체 붕산염 화합물의 가수분해로부터 생성된 반응 혼합물에서 화학식 III의 화합물을 단리하는 것은 중성 또는 염기성 조건하에 수행될 수 있고, 중성 및 염기성 조건하에 중간체 붕산염 화합물의 개질이 발생할 수 있으며 중간체 붕산염 화합물로부터 화학식 III의 화합물의 분리가 예를 들어 크로마토그래피에 의해 수행될 수 있기 때문에 번잡할 수 있다. 따라서, 산업적 규모로 화학식 II의 화합물의 환원은 바람직하게는 수소의 사용하에 촉매적으로 수행된다.

놀랍게도, 중간체 붕산염 화합물의 가수 분해로부터 생성된 반응 혼합물에서 화학식 III의 화합물의 단리를 용이하게 하며 공업적 규모로 수행될 수 있는 방법이 본 발명에 따라 드디어 발견되었다.

한 측면에서, 본 발명은

- i) 화학식 II의 화합물을 붕소화 수소화물로 처리하는 단계,
 - ii) 형성된 중간체 붕산염 화합물을 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 가수 분해하는 단계, 및 바람직한 경우
 - iii) 반응 혼합물로부터 화학식 III의 화합물을 분리하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은

- i) 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 화학식 II의 화합물 및 붕소화 수소화물로부터 형성된 중간체 붕산염 화합물을 가수 분해하는 단계, 및 바람직한 경우
 - ii) 반응 혼합물로부터 화학식 III의 화합물을 분리하는 단계
- 를 포함하는, 화학식 III의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

놀랍게도, 중간체 붕산염 화합물의 가수 분해시 존재하는 폴리히드록실화 화합물은 가수 분해시 발생하는 붕산과 폴리히드록실화 화합물의 히드록실기의 반응으로부터 생성되는 붕산염 에스테르를 형성할 수 있다는 것이 발견되었다. 따라서, 마크롤라이드, 예를 들어 화학식 III의 화합물과 중간체 붕산염 화합물의 개질이 억제되거나 방지될 수 있고, 화학식 III의 화합물의 단리가 용이할 수 있다.

본 발명에 따른 방법은 하기와 같이 수행될 수 있다:

공지된 화합물인 화학식 II의 화합물이 예를 들어 붕소화 수소화물을 화학식 II의 화합물의 용액에 가함(또는 그 역으로)으로써 붕소화 수소화물의 존재하에 용매중에서 처리되고, 예를 들어 교반되고, 예를 들어 용해될 수 있다. 용액은 화학식 II의 화합물이 적어도 부분적으로 용해된 현탁액을 포함한다. 용매는 환원 공정에 적절한 용매, 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 알코올 및 테트라히드로푸란과 같은 에테르, 및 상기 기재된 개별 용매의 혼합물을 포함한다. 산이 존재할 수 있고, 예를 들어 화학식 II의 화합물 용액에 가해질 수 있고, 예를 들어 유기산, 바람직하게는 포름산 또는 아세트산 및 무기산, 바람직하게는 염산 또는 황산 및 상기 기재된 개별 산들의 혼합물을 포함하여 이미늄 이온의 형성에 의해 예를 들어 이민의 환원을 촉진하는데 적절한 산, 예를 들어 수용액중의 산이 화학식 II의 화합물 용액에 가해질 수 있다. "붕소화 수소화물"에는 환원제로서 작용하기에 적절한, 붕소 및 수소 원자를 함유하는 화합물, 예를 들어 보란 또는 디보란, 예를 들어 테트라히드로푸란, 메틸 술피드, 피리딘, 모르폴린, 4-메틸모르폴린, 1,4-옥사티안과의 착물, 암모니아, tert-부틸아민, N,N-디에틸아닐린, N,N-디이소프로필에틸아민, 디메틸아민, (4-디메틸아미노)-피리딘, 4-에틸모르폴린, 2,6-루티딘, 트리에틸아민, 트리메틸아민을 포함하는 아민과의 보란 착물, 및 포스핀, 예를 들어 디페닐포스핀, 트리부틸포스핀, 트리페닐포스핀과의 보란 착물과 같은 안정한 착물 형태의 보란 또는 디보란; 금속 боро히드ريد, 예를 들어 나트륨 및 칼륨 боро히드ريد, 나트륨 및 칼륨 시아노боро히드ريد 및 리튬 боро히드ريد; 알킬боро히드ريد, 예를 들어 트리알킬боро히드ريد, 예를 들어 리튬 또는 나트륨 트리메틸- 및 트리에틸боро히드ريد와 같은 트리(C₁₋₄)알킬 боро히드ريد; 알콕시боро히드ريد, 예를 들어 트리알콕시боро히드ريد, 예를 들어 나트륨 트리메톡시боро히드ريد와 같은 트리(C₁₋₄)알콕시боро히드ريد; 아실옥시боро히드ريد, 예를 들어 아실이 (C₂₋₆)아실을 포함하는 트리아실옥시боро히드ريد, 예를 들어 나트륨 트리아세톡시боро히드ريد; 바람직하게는 나트륨, 칼륨 및 리튬 боро히드ريد, 나트륨 및 리튬 시아노боро히드ريد 및 상기 기재된 개별 붕소화 수소화물의 혼합물; 예를 들어 고체, 예를 들어 분말, 펠렛, 과립 형태와 같은 임의의 적절한 형태; 용액중에서, 예를 들어 2-메톡시에틸에테르, 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 수용액, 예를 들어 수산화 나트륨 용액; 예를 들어 알루미늄과 같은 담체상으로 고정된 형태로 포함된다.

화학식 IV의 중간체 붕산염 화합물, 예를 들어 상기 기재된 붕산염 에스테르가 반응 혼합물에서 형성될 수 있고, 예를 들어 통상적인 방법으로, 예를 들어 용매(시스템)를 증발하거나; 예를 들어 반응 혼합물중에서 과량의 붕소화 수소화물을 가수 분해하고 예를 들어 반응 혼합물을 수성, 예를 들어 무기산으로 처리하고, 얻어진 혼합물의 pH를 염기성 pH로 조정하고 예를 들어 여과에 의해 침전될 수 있는 중간체 붕산염 화합물을 분리하거나; 또는 중간체 붕산염 화합물을 물과 2상 시스템을 형성하며 중간체 붕산염 화합물을 물과의 2상 시스템중에 용해시킬 수 있는 용매, 예를 들어 할로젠화 탄화 수소, 예를 들어 메틸렌 클로라이드중으로 추출하고, 바람직한 경우 용매를 증발하여 제거함으로써 분리될 수 있다.

화학식 II의 화합물에 대해 붕소화 수소화물의 양은 중요하지 않다. 적절한 양은 용이하게 예비 시험에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 얻어진 단리된 중간체 붕산염 화합물은 예를 들어 용매중에서, 예를 들어 반응 조건하에 불활성이며 물을 함유하는 용액중에서, 예를 들어 수용액, 예를 들어 물 또는 유기 용매중에서 예를 들어 산, 예를 들어 염산, 황산과 같은 무기산의 존재하에 그리고 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 예를 들어 폴리히드록실화 화합물을 중간체 붕산염 화합물의 용액(현탁액을 포함함)에 가함으로써 가수 분해될 수 있다. 물과 2상 시스템을 형성하는 용매의 용액중에 얻어진 중간체 붕산염 화합물은 예를 들어 산성 수성 용매중으로 추출될 수 있고, 폴리히드록실화 화합물이 얻어진 산성 혼합물에 가해질 수 있다.

폴리히드록실화 화합물에는 2개 이상의 히드록실기를 갖는 유기 화합물, 예를 들어 선형 다가 알코올, 예를 들어 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 1,2-헥산디올, 1,6-헥산디올, 2,5-헥산디올, 1,2,3-헥산트리올, 1,2,6-헥산트리올 또는 펜타에리트리톨, 2개 이상의 히드록실기 이외에 추가적인 관능기, 예를 들어 아민기를 갖는 상기 기재된 선형 다가 알코올, 예를 들어 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민; 시클릭 다가 알코올, 예를 들어 엑소-시클릭 다가 알코올, 예를 들어 엑소-2,3-노르보르난디올; 예를 들어 임의의 이성질체 형태(D-형, L-형 또는 DL-형)의 당 유형의 다가 알코올, 예를 들어 단당류, 예를 들어 글리세르알데히드, 에리트로스, 에리트룰로스, 아라비노스, 틱소스, 리보스, 리불로스, 크실로스, 크실룰로스, 알로스, 알트로스, 푸룩토스, 갈락토스, 글루코스, 만노스, 소르보스, 타가토스 및 탈로스; 당, 예를 들어 에리트룰, 트레이툴, 아라비툴, 크실리툴, 아도니툴, 소르비툴, 돌시툴, 마니툴의 환원에 의해 얻어질 수 있는 상응하는 당 유형의 다가 알코올; 2개 이상의 히드록실기 이외에 추가적인 관능기, 예를 들어 아민을 갖는 당 유형의 다가 알코올, 예를 들어 글루카민 또는 N-메틸글루카민; 예를 들어 임의의 적절한 형태, 예를 들어 고체 형태, 용액, 담체상으로 고정된 형태의 수지, 예를 들어 히드록실기를 함유하는 이온 교환 수지, 예를 들어 문헌(Catalogue Handbook of Fine Chemicals, 1996-1997)에 제공된 암버라이트(Amberlite) IRA-743 수지가 포함된다. 중간체 붕산염 화합물에 대한 폴리히드록시 화합물의 양은 중요하지 않다. 적절한 양은 예비 시험에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 화학식 III의 화합물이 얻어질 수 있고 반응 혼합물로부터 예를 들어 통상적으로 예를 들어 여과에 의해 단리될 수 있거나; 또는 예를 들어 물과 2상 시스템을 형성할 수 있고 화학식 III의 화합물을 물과의 2상 시스템중에 용해시킬 수 있는 용매중으로 추출될 수 있고, 예를 들어 2상 시스템이 얻어질 수 있고, 상들이 분리되고 유기상의 용매가 예를 들어 증발에 의해 제거되어 건조될 수 있거나; 또는 화학식 III의 화합물 용액이 있는 그대로, 예를 들어 추가 단리 또는 정제없이 메틸화 반응에서 사용되어 아지트로마이신을 얻을 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은

- i) 화학식 II의 화합물을 붕소화 수소화물로 처리하는 단계,
- ii) 형성된 중간체 붕산염 화합물을 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 가수 분해하여 화학식 III의 화합물을 얻는 단계, 및
- iii) 단계 ii)에서 얻어진 화학식 III의 화합물을 에리트로마이신 고리 구조의 9a 위치의 아민기에서 메틸화하는 단계, 및 바람직한 경우
- iv) 아지트로마이신을 예를 들어 용매화물 형태, 예를 들어 이수화물 또는 일수화물과 같은 수화물 형태로 단리하는 단계를 포함하는, 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신, 예를 들어 그의 용매화물 형태의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은

- i) 폴리히드록실화 화합물의 존재하에 화학식 II의 화합물 및 붕소화 수소화물로부터 형성된 중간체 붕산염 화합물을 가수 분해하는 단계,
- ii) 단계 i)에서 얻어진 화학식 III의 화합물을 에리트로마이신 고리 구조의 9a 위치의 아민기에서 메틸화하는 단계, 및
- iii) 아지트로마이신을 예를 들어 용매화물 형태, 예를 들어 이수화물 또는 일수화물과 같은 수화물 형태로 단리하는 단계를 포함하는, 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신, 예를 들어 그의 용매화물 형태의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 및 붕소화 수소화물로부터 형성된 중간체 붕산염 화합물을 폴리히드록실 화 화합물의 존재하에 가수 분해함으로써 얻어진 화학식 III의 화합물을 아지트로마이신, 예를 들어 용매화물 형태, 예를 들어 이수화물 또는 일수화물과 같은 수화물 형태의 아지트로마이신의 제조에 사용하는 용도를 제공한다.

화학식 III의 화합물을 에리트로마이신 고리 구조의 9a 위치의 아민기에서 메틸화하는 것은 적절하게, 예를 들어 통상의 방법에 따라, 예를 들어 용매, 예를 들어 에틸 아세테이트중의 화학식 III의 화합물 용액을 포름산 및 수성 포름알데히드로 처리하고 얻어진 아지트로마이신을 단리함으로써 수행될 수 있다.

본 발명에 따른 방법은 아지트로마이신의 제조에 유용하다. 이점에는 예를 들어 목적하는 화합물, 예를 들어 화학식 III의 화합물 및 아지트로마이신의 제조시 고수율로 얻어진다는 것, 화학식 III의 화합물이 순수한 형태로 얻어질 수 있고 추가 정제없이 또는 심지어 후속 반응, 예를 들어 메틸화 단계에서의 단리없이 사용될 수 있고, 공정이 산업적 규모로 사용될 수 있다는 것이 포함된다.

아지트로마이신, 예를 들어 본 발명의 방법에 따라 얻어질 수 있는 아지트로마이신은 용매화물 형태, 예를 들어 일수화물과 같은 수화물 형태 또는 예를 들어 이수화물 형태일 수 있다. 일수화물 형태의 아지트로마이신은 불안정하다고 공지되어 있고, 예를 들어 일수화물 형태의 아지트로마이신의 결정 구조는 정상적인 공기 습도 조건하에 몇몇 시간내에 파괴될 수 있다. 따라서, 통상의 방법에 따라, 예를 들어 에탄올성 용액으로부터 물을 사용한 침전에 의해 얻어질 수 있는 일수화물 형태의 아지트로마이신은 취급하기가 용이하지 않는 것으로 기재되어 있다. 이는 현재 시판되는 아지트로마이신이 정상적인 공기 습도 조건하에 안정성인 것으로 공지되어 있는 이수화물 형태인 이유중 하나일 것이고, 예를 들어 이수화물 형태의 아지트로마이신의 결정 구조가 정상적인 공기 습도 조건하에 몇몇 시간내에 파괴되지 않는 것으로 공지되어 있다.

공지된 방법에 따라, 예를 들어 에탄올성 용액으로부터 물과의 침전에 의해 제조된 일수화물 형태의 아지트로마이신은 그의 불안정성 이외에 높은 함량의 잔류 용매, 예를 들어 1.0% 이상을 함유할 수 있고, 약제로서 사용하기에 부적절할 수 있다.

놀랍게도, 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신이 예를 들어 안정하며 취급하게 용이할 수 있는 결정성 이수화물 형태로 얻어질 수 있다는 것이 본 발명에 따라 드디어 밝혀졌다. 본원에 사용되는 "안정한 이수화물"에는 결정성이며 그의 결정 구조를 적어도 24시간 동안, 예를 들어 수 주동안, 정상적인, 예를 들어 정상적인 공기 습도 조건하에 유지하는 이수화물 형태의 화학식 I의 화합물이 포함된다. 이수화물 형태의 아지트로마이신의 결정 구조는 (공지된) X-선 분말 회절 패턴에 의해 측정될 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 안정한, 예를 들어 결정성 이수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신을 제공한다.

또한, 본 발명에 따른 안정한 이수화물 형태의 아지트로마이신은 물을 예를 들어 약 1.5% 이상, 예를 들어 2.0%, 5.5%까지 및 그 이상, 예를 들어 6.0 w/w%, 예를 들어 2.0 내지 6.0 w/w%, 예를 들어 1.5 내지 5.5 w/w%로 그의 결정 구조를 변경시키지 않으며 현저하게 추가의 물을 흡수하지 않으면서 함유할 수 있다. 2.0 내지 6.0 w/w%의 물 함량에는 아지트로마이신 이수화물 형성에 필요한 물이 포함된다.

또다른 측면에서, 본 발명은 안정한 이수화물 형태, 예를 들어 결정성, 예를 들어 이수화물 형태의 아지트로마이신에 상응하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내며 예를 들어 심지어 정상적인 공기 습도 조건하에 24시간 후에도 그러한 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신 및 물 2.0 내지 6.0 w/w%를 포함하는, 예를 들어 주성분으로 하는 조성물을 제공한다.

또한, 안정한, 예를 들어 결정성 이수화물 형태의 아지트로마이신이 유기 용매를 유기 용매중의 아지트로마이신 용액으로부터 제거함으로써 제조될 수 있다는 것이 본 발명에 따라 밝혀진 반면, 예를 들어 종래 기술에 따라, 예를 들어 에탄올성 용액으로부터 물과의 침전에 의해 제조된 아지트로마이신은 불안정한 이수화물 형태의 아지트로마이신을 생성시킬 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 유기 용매중의 아지트로마이신 용액으로부터 유기 용매를 제거하는 것을 포함하는, 안정한 이수화물, 예를 들어 결정성 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

본 발명에 따른 방법은 하기와 같이 수행될 수 있다:

임의의 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 및 염 형태, 예를 들어 염산염, 예를 들어 이염산염, 아세테이트 형태 및(또는) 용매 화물 형태, 예를 들어 (불안정한) 일수화물 또는 이수화물 형태, 및 비용매화물 형태, 예를 들어 무수 형태의 아지트로마이신 이 염이 출발 물질로서 사용될 수 있고, 유기 용매중에 용해, 예를 들어 현탁될 수 있다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액이 얻어질 수 있다. "용액"에는 아지트로마이신의 적어도 일부분이 용해된 현탁액이 포함된다. 유기 용매에는 아지트로마이신을 용해하기에 적절한 용매, 바람직하게는 수혼화성 유기 용매가 포함된다. 수혼화성 유기 용매에는 물과 1상 시스템을 형성할 수 있는 유기 용매, 바람직하게는 아세톤과 같은 수혼화성 케톤, 저급 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 (C₁₋₄)알코올, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트와 같은 저급 알킬 아세테이트, 및 아세트산 및 포름산 아미드, 예를 들어 디메틸 아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드 또는 상기 기재된 개별 유기 용매의 혼합물이 포함된다. 물이 유기 용매중에 존재할 수 있다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액의 제조에 적절한 온도에는 예를 들어 -20 내지 70°C, 예를 들어 0 내지 50°C의 온도 범위를 포함하여 아지트로마이신이 분해되지 않는 온도가 포함된다. 출발 물질로서 아지트로마이신이 염 형태로 사용되는 경우, 아지트로마이신 용액의 적절한 pH, 예를 들어 아지트로마이신이 유리 염기 형태인 pH를 얻기 위해 염기를 사용하여, 예를 들어 염기를 통상적인 방법에 따라 유기 용매와의 염 형태로 아지트로마이신의 혼합물에 첨가함으로써 유리 염기 형태로 용액중의 아지트로마이신을 제공할 수 있다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액의 농도는 중요하지 않고, 바람직하게는 포화 또는 거의 포화된 용액이 사용될 수 있다. 일수화물 형태의 아지트로마이신을 형성하는데 필요한 물의 양이 유기 용매중에 존재할 수 있다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액이 아지트로마이신 일수화물 형성에 필요한 물보다 적은 물을 함유하는 경우, 물, 예를 들어 아지트로마이신 일수화물을 형성하기에 충분한 물이 첨가될 수 있다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액이 아지트로마이신 일수화물 형성에 필요한 물보다 많은 물, 예를 들어 과량의 물을 함유하는 경우, 바람직한 경우 과량의 물이 제거될 수 있으나 필수적이지는 않다. 과량의 물을 제거하는데 적절한 방법에는 통상적인 방법, 예를 들어 유기 용매, 예를 들어 바람직하게는 저급 알코올, 저급 알킬 아세테이트 또는 아세트산 및 포름산 아미드를 유기 용매중의 아지트로마이신 용액으로부터 물과 함께 제거하고, 예를 들어 증류 제거하거나, 또는 유기 용매, 바람직하게는 저급 케톤중의 아지트로마이신 용액에서 유기 용매를 제거하기 전에 유기 화학에서 통상적인 것과 같은 건조제, 예를 들어 황산나트륨을 첨가하는 것이 포함된다. 유기 용매중의 아지트로마이신 용액으로부터 유기 용매는 예를 들어 통상적인 방법에 의해 예를 들어 증발과 같은 증류에 의해 예를 들어 부분적으로 또는(거의) 완전히 제거될 수 있다.

또한, 적어도 일수화물 형태의 아지트로마이신의 범위 또는 그 이상의 물 함량을 갖는 일수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 일수화물 형태의 불안정한 아지트로마이신 또는 이수화물 형태의 아지트로마이신은 유기 용매, 예를 들어 저급 알코올중에서 예를 들어 상기 기재된 적절한 온도로 가온되어 알코올중의 아지트로마이신 용액을 형성할 수 있고, 용액은 냉각되어 아지트로마이신, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 결정성 아지트로마이신을 얻을 수 있다. 수율을 증가시키기 위해, 알코올이 알코올중의 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신의 상용하게 얻어진 결정 현탁액으로부터 제거될 수 있다.

안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신이 침전될 수 있고, 예를 들어 결정성 형태로 침전될 수 있고, 예를 들어 통상적인 방법, 예를 들어 여과 또는 원심분리에 의해 단리될 수 있다. 물을 제외한 역용매, 예를 들어 유기 용매 용액중의 아지트로마이신의 용해도를 감소시키는 유기 용매가 수율을 증가시키기 위해 유기 용매 제거에 의해 얻어진 잔사에 가해질 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 아지트로마이신을 알코올중에 용해시키고, 알코올성 용액으로부터 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신을 결정화하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 유기 용매, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 메틸 아세테이트, 또는 예를 들어 상기 개별 용매의 혼합물중에 이수화물 형태의 아지트로마이신을 용해시키고, 수혼화성 유기 용매를 증류 제거하고, 바람직한 경우 예를 들어 존재하는 경우 과량의 물을 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 이수화물 형태의 아지트로마이신을 유기 용매, 예를 들어 아세톤중에 용해시키고, 예를 들어 바람직한 경우 얻어진 용액을 건조하고, 예를 들어 건조제의 첨가에 의해 건조하고, 수혼화성 유기 용매를 증류 제거하고, 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신을 단리하는 것을 포함하는, 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 일수화물 형태의, 예를 들어 고형, 예를 들어 결정형, 안정한 아지트로마이신 및 메틸 아세테이트, 아세톤 또는 이소프로판올을 함유하는, 예를 들어 주성분으로 하는 조성물을 제공한다.

또한, 놀랍게도, 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신은 예를 들어 안정하며 취급하기에 용이할 수 있고 (잔류) 유기 용매의 함량이 낮을 수 있는, 예를 들어 낮은 독성 가능성의 유기 용매(예를 들어, 3급 용매)를 포함하는 유기 용매의 함량이 0.5 w/w% 이하, 예를 들어 분석 검출가능성의 하한값, 예를 들어 0.001%, 예를 들어 0.002%, 예를 들어 0.003%, 예를 들어 0.1% 내지 0.5%, 예를 들어 그 이하인 양을 가지며, 예를 들어 유럽 약전(European Pharmacopoeia) 규격을 만족시키는, 예를 들어 분석 검출가능성의 하한값이 0.5% 이하 또는 훨씬 낮은 유기 용매 함량을 갖는 안정한, 예를 들어 결정성의 일수화물 형태의 아지트로마이신이 예를 들어 상기 기재된 바와 같이 얻어질 수 있고, 또는 더욱 구체적으로는 하기와 같이 얻어질 수 있다는 것이 드디어 발견되었다:

안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신의 제조용 출발 물질로서 임의의 형태, 예를 들어 상기 기재된 형태의 아지트로마이신이 출발 물질로서 사용될 수 있다. 용매중의 염 형태의 아지트로마이신의 용액이 예를 들어 염 형태의 아지트로마이신을 용매중에 용해시키거나 용매중의 유리 형태의 아지트로마이신을 아지트로마이신 염 형태로 전환시킴으로써, 예를 들어 산을 용매중의 아지트로마이신에 가함으로써 제조될 수 있다. "용액"에는 염 형태의 적어도 일부의 아지트로마이신이 용해된 현탁액이 포함된다. 적절한 산에는 예를 들어 유기산, 예를 들어 포름산 또는 아세트산, 및 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 질산 또는 황산, 바람직하게는 염산 또는 황산이 포함된다. 용매에는 예를 들어 수성 용매를 포함하여 염 형태의 아지트로마이신을 용해하기에 적절한 용매가 포함된다. 수성 용매에는 물 또는 물과 유기 용매, 예를 들어 1종 이상의 유기 용매, 예를 들어 수산화성 및 수분혼화성 유기 용매, 예를 들어 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤과 같은 케톤, 포름산 또는 아세트산의 (C₁₋₄)알킬과 같은 알킬 에스테르, 예를 들어 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트, 방향족 탄화수소, 예를 들어 톨루엔, 크실렌, 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란, 메틸 t-부틸 에테르, 염소화 탄화수소, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 및 아미드, 예를 들어 모노알킬 및 디알킬 아미드, 예를 들어 N-메틸 포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드의 혼합물, 바람직하게는 물 또는 물과 1종 이상의 알코올, 케톤, 알킬 아세테이트의 혼합물, 예를 들어 물 또는 수성 용매, 예를 들어 물 또는 유기 용매 0.5 내지 20 v/v%, 예를 들어 1 내지 15 v/v%를 함유하는 물이 포함된다.

본 발명에 따른 염 형태의 아지트로마이신 용액의 제조를 위한 적절한 반응 조건은, 예를 들어

- (i) 예를 들어 -20 내지 90°C, 예를 들어 0 내지 70°C의 온도 범위를 포함하여 아지트로마이신이 분해되지 않는 온도,
- (ii) 적절한 압력, 예를 들어 대기압 및 대기압 초과 또는 미만의 압력,
- (iii) 적절한 희석액, 예를 들어 용매 1 L 당 출발 물질로서 사용되는 형태의 아지트로마이신 1 내지 500 g의 희석 범위를 포함한다.

용매중의 염 형태의 아지트로마이신의 생성된 용액은 불순물을 제거하기 위해 적절한 방식으로, 예를 들어 여과에 의해, 목탄 처리에 의해 정제될 수 있다. 염 형태의 아지트로마이신의 예를 들어 정제된 용액의 pH는 예를 들어 염기를 용매중의 염 형태의 아지트로마이신 용액에 첨가함으로써 예를 들어 pH 약 8.0 내지 13.0, 예를 들어 9.0 내지 12.0, 예를 들어 10.0 내지 11.0을 포함하여 아지트로마이신이 유리 형태로 존재하는 pH로 조정될 수 있다. 유리 형태의 아지트로마이신의 "용액"에는 유리 형태의 적어도 일부의 아지트로마이신이 용해된 현탁액이 포함된다. 적절한 염기에는 pH 조정에 적합한 염기, 예를 들어 무기 염기, 예를 들어 암모니아 또는 알칼리, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 알칼리 토류, 예를 들어 칼슘, 마그네슘 및 암모늄의 수산화물, 탄산염, 탄화수소염 및 유기 염기, 예를 들어 아민, 예를 들어 알킬 아민 또는 상기 기재된 개별 염기의 혼합물이 포함된다. 염기는 바람직하게는 수산화물, 예를 들어 나트륨 또는 암모니아, 바람직하게는 수용액중의 수산화물일 수 있다.

유리 형태 및 예를 들어 안정한 일수화물, 예를 들어 결정성의 아지트로마이신이 용액으로부터 침전될 수 있고, 예를 들어 통상적인 방법에 따라, 예를 들어 원심 분리 또는 여과에 의해 분리될 수 있고, 예를 들어 약 30 내지 80°C의 범위를 포함하여 적절한 온도에서 건조될 수 있다. 아지트로마이신, 예를 들어 결정성, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신 및 0.5 w/w% 미만의 유기 용매의 조성물, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신 및 0 초과 내지 0.5 w/w%의 유기 용매, 예를 들어 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매를 포함하며, 예를 들어 주성분으로 하며 2.0 내지 6.0 w/w%의 물을 함유하는 조성물이 얻어질 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은

i) 염 형태의 아지트로마이신 용액의 pH를 조정하는 단계, 및

ii) 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 화학식 I의 아지트로마이신을 단리하는 단계를 포함하며, 단계 i)의 아지트로마이신 용액이 용매가 물 또는 물과 유기 용매의 혼합물로부터 선택되는 수용액인 것을 특징으로 하는, 예를 들어 안정한 일수화물, 예를 들어 결정성 형태의 아지트로마이신의 제조 방법을 제공한다.

또다른 측면에서, 본 발명은 예를 들어 결정성 일수화물, 예를 들어 안정한 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 화학식 I의 아지트로마이신 및 0.5 w/w% 및 그 보다 작은 양, 예를 들어 0 w/w%보다 큰 양, 예를 들어 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양, 예를 들어 유럽 약전 규격을 충족시키는 양의 유기 용매를 포함하는, 예를 들어 주성분으로 하는 조성물을 제공한다.

본 발명에 따른 용매로서 물이 단독으로 사용되는 경우, 실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는, 예를 들어 안정한 일수화물, 예를 들어 결정성 형태의 아지트로마이신이 얻어질 수 있다.

또다른 측면에서, 본 발명은 유기 용매를 실질적으로 함유하지 않는 일수화물 형태의 아지트로마이신을 제공한다.

본 발명에 따른 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신과 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매의 조성물, 및 예를 들어 실질적으로 유기 용매를 함유하지 않는 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신이 활성 성분으로서 아지트로마이신을 함유하는 제약 조성물의 제조에 유용하다.

또다른 측면에서, 본 발명은

안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신,

일수화물, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신과 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매의 조성물, 또는

유기 용매를 실질적으로 함유하지 않는 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신

을 1종 이상의 제약 담체 또는 희석제와 함께 포함하는, 예를 들어 주성분으로 하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명에 따라

활성 성분으로서 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신,

일수화물, 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신과 0.5 w/w% 이하의 분석적으로 검출가능한 양의 유기 용매의 조성물, 또는

유기 용매를 실질적으로 함유하지 않는 예를 들어 안정한 일수화물 형태의 아지트로마이신

을 포함하는, 예를 들어 주성분으로 하는 제약 조성물은 활성 성분으로서 일수화물 형태의 아지트로마이신, 예를 들어 현재 시판되는 아지트로마이신을 함유하는 공지된 제약 조성물과 동일한 농도의 아지트로마이신을 함유할 수 있고, 상기 공지된 제약 조성물과 동일한 투여 범위에서 동일한 조치로 사용될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이다. 모든 온도는 섭씨(°C)로 기재되었고 정확하지는 않는 것이다.

하기 실시예에 따라 얻어진 일수화물 형태의 아지트로마이신의 X-선 분말 회절 패턴 및 IR 스펙트럼은 일수화물 형태의 공지된 (불안정한) 아지트로마이신의 것에 상응한다.

하기 실시예에 따라 얻어진 일수화물 형태의 아지트로마이신은 정상적인 공기 습도 조건하에 수주동안 유지되는 경우 그의 결정도 및 X-선 분말 회절 패턴을 유지한다.

물 함량(w/w%)은 케이.피셔(K. Fischer) 방법에 따라 측정되고, 나타내는 경우 아지트로마이신 일수화물 형성에 필요한 물을 포함한다.

잔류 용매(w/w%)는 GC, 헤드-스페이스(head-space) 방법에 의해 측정된다.

<실시예 1>

-10/-15℃로 냉각된 메탄올 180 ml중의 화학식 II의 화합물(분석 92.8%) 35.62 g의 용액에 나트륨 보로히드라이드 14.25 g을 약 2시간 동안 가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 추가 약 2시간 동안 -10/-15℃에서 유지하고, 55℃로 가열하고, 20℃로 냉각하고, 용매를 증발 제거하였다. 얻어진 잔류물(108.9 g)을 메틸렌 클로라이드와 물의 혼합물중에 용해시키고, 실온에서 약 30분 동안 교반하였다. 2상 시스템이 형성되었다. 유기상을 분리 제거하고, 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨상에서 건조하고, 용매를 증발 제거하였다.

잔사 31.15 g을 얻었다. 얻어진 잔사는 중간체 봉산염 화합물이었고, 하기 자료에 의해 확인된 바와 같이 화학식 IV의 화합물인 것으로 믿어진다:

원소 분석: 이론값: B 0.7%, Na 1.0%. 실측값: B 0.6%, Na 1.1%

MS-FAB(-): 1476($M^+ - Na^+ + H^+$). ^{11}B -NMR 스펙트럼은 4개의 산소 원자에 4배위 결합된 붕소 결합의 예측된 범위에서 ppm 신호를 나타낸다.

<실시예 2>

실시예 1에 따라 얻어진 중간체 봉산염 화합물 1.98 g을 물 34 ml중에 현탁시켰다. 20% 황산을 얻어진 현탁액에 가하였고, pH 2.8로 조정하였다. 히드록실기를 함유하는 이온 수지(암버라이트 IRA-743) 22 g을 얻어진 혼합물에 첨가하고 얻어진 혼합물을 약 30분 동안 교반하고, 수지를 여과 제거하고 물로 세척하였다. 얻어진 여액의 pH를 20% 수산화나트륨을 사용하여 염기성 pH로 조정하였다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 건조하고 증발 제거하였다.

수율: 순수한 형태의 화학식 III의 화합물 1.22 g.

<실시예 3>

암버라이트 IRA-743 수지 10.22 g 대신에 N-메틸-D-글루카민 1.82 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2에 기재된 방법에 따라 수행하였다.

수율: 화학식 III의 화합물 1.33 g.

<실시예 4>

실시예 1에 따라 얻어진 중간체 봉산염 화합물을 1.98 g 대신에 10.02 g을 사용하고, 물 34 ml 대신에 물 170 ml 및 암버라이트 IRA-743 수지 10.22 g 대신에 소르비톨 8.60 g을 사용한 것을 제외하고는 실시예 2에 기재된 방법에 따라 수행하였다.

수율: 화학식 III의 화합물 8.50 g.

<실시예 5>

실시예 4에 따라 얻어진 화학식 III의 화합물 6.48 g을 에틸 아세테이트 58 ml 및 포름산 0.6 ml중에 용해시키고, 37% 수성 포름알데히드 1.30 ml를 얻어진 용액에 가하였다. 얻어진 혼합물을 약 2시간 동안 환류시켰다. HPLC 분석은 아지트로마이신의 형성을 나타낸다. 수율: 이론치의 77%.

<실시예 6>

아지트로마이신 이수화물 70.0 g을 25℃의 메틸 아세테이트 280 ml중에 용해시켰다. 생성된 용액을 55 내지 60℃로 가열하고, 메틸 아세테이트 225 ml을 증류 제거하였다. 증류 잔사를 20℃로 냉각시켰다. 이수화물 결정화물 형태의 아지트로마이신을 여과 제거하고, 건조시켰다. 수율: 47.5 g. 물 함량: 2.5%

<실시예 7>

아지트로마이신 이수화물 15.0 g을 아세톤 75 ml중에 용해시키고, 무수 황산나트륨을 가하고, 얻어진 혼합물을 약 10분 동안 교반하고, 고형물을 여과 제거하고, 아세톤 15 ml로 세척하였다. 얻어진 용액으로부터 아세톤 57 ml를 증류 제거하고, 생성된 현탁액을 실온으로 냉각시켰다. 이수화물 결정화물 형태의 아지트로마이신을 여과 제거하고, 건조시켰다. 수율: 7.3 g. 물 함량: 2.6%

<실시예 8>

아지트로마이신 이수화물 10.0 g을 무수 에탄올 10 ml중에 현탁시키고, 혼합물을 가열하였다. 투명한 용액을 얻었고 이를 실온으로 서서히 냉각시키고 약 25℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 이수화물 결정화물 형태의 아지트로마이신을 얻었다. 에탄올을 증발 제거하고, 이수화물 형태의 아지트로마이신을 여과 제거하고 건조하였다. 수율: 5.26 g. 물 함량: 1.9%

<실시예 9>

무수 에탄올 10 ml 대신에 이소프로판올 10 ml을 사용한 것을 제외하고는 실시예 8을 반복하였다. 이수화물 형태의 결정성 아지트로마이신을 얻었다.

수율: 6.0 g. 물 함량: 2.5%

<실시예 10>

물 40 ml중에 현탁시킨 이수화물 형태의 아지트로마이신 20 g을 2 N HCl로 처리하였다. 용액을 얻었고, 여과하고, 여액을 물 80 ml에 적가하면서 약 55℃의 온도에서 0.5 N 수산화나트륨을 첨가함으로써 pH를 10 내지 11로 유지하였다. 얻어진 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 약 30분 동안 교반하였다. 얻어진 고형 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하고 건조시켰다. 이수화물 형태의 아지트로마이신 18.2 g을 얻었다. 물 함량: 3.7%. 잔류 용매: 아세톤 0.01%.

무수 기준으로 아지트로마이신 분석(HPLC): 98.6%.

<실시예 11>

침전 단계에서 물 80 ml 대신에 물 80 ml와 에탄올 4 ml의 혼합물을 사용한 것을 제외하고는 실시예 10을 반복하였다. 이수화물 형태의 아지트로마이신 19.5 g을 얻었다. 물 함량: 2.9%.

잔류 용매: 아세톤 0.003%, 에탄올 0.002%.