

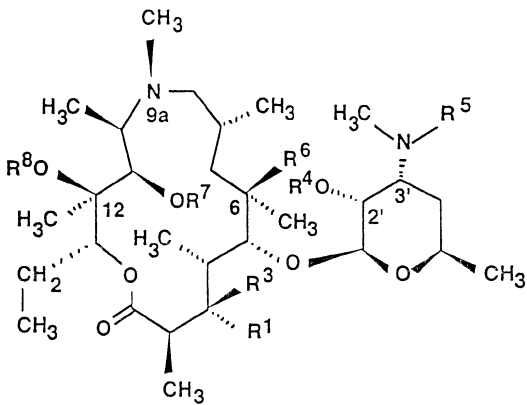
심사관 : 정의준

(54) 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈

요약

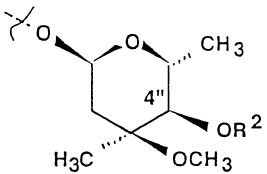
본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물:

[화학식 I]



[식중, R¹은 각각 히드록실기, 하기 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고,

[화학식 II]



식중, R²는 각각 수소 또는 실릴기를 나타내고,

R³는 각각 수소를 나타내거나 또는 R⁶와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁴는 각각 수소, (C₁-C₄) 아실기 또는 -COO-(CH₂)_n-Ar 기(식중 n은 1-7이고, Ar은 각각 탄소수 18 이하의 치환 또는 비치환 아릴기를 나타낸다)를 나타내고,

R⁵는 각각 수소, 메틸기 또는 -COO-(CH₂)_n-Ar 기(식중 n은 1-7이고, Ar은 각각 탄소수 18 이하의 치환 또는 비치환 아릴기를 나타낸다)를 나타내고,

R⁶는 각각 히드록실기를 나타내거나 또는 R³와 함께 에테르기를 의미하고,

R⁷는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기, 실릴기를 나타내거나 또는 R⁸ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내고,

R⁸는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기, 실릴기를 나타내거나 또는 R⁷ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타낸다],

및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염, 그의 제조 방법 및 항생제 또는 다른 마크로라이드 항생제의 합성의 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.

색인어

9a-아잘리드, 헤미케탈

명세서

기술분야

본 발명은 마크로라이드 (MACROLIDE) 계 항생제류로부터 유래한 신규한 화합물에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈, 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염, 그의 제조 방법 및 항생제 또는 다른 마크로라이드계 항생제 합성용 중간체로서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

마크로라이드계 항생제 에리트로마이신 A는 40년 이상 동안 그람-양성 및 몇몇 그람-음성균, 몇몇 종의 *레지오벨라*, *미코플라즈마*, *클라미디아* 및 *헬리코박터*에 의해 야기된 호흡기 및 생식기 감염 치료에 안전하고 효과적인 제제로 생각되어져 왔다. 경구투여 후 생체이용률의 눈에 띄는 변화, 많은 환자에게 나타나는 위장장애 및 불활성 대사산물인 무수에리트로마이신이 생성되는 산성 매질에서의 활성 소실이 에리트로마이신의 임상적 사용에 있어서의 단점이다. 그러나, 아글리콘 고리의 스피로환화(spirocyclization)는 C-6 및/또는 C-12 위치에서 C-9 케톤 또는 히드록실기의 화학적 변형에 의해 성공적으로 억제된다. 따라서, 예를 들어 C-9 케톤을 옥심화하고 이어서 배크만 재배치 및 환원함으로써 아글리콘 고리에 삽입된 9a-아미노기를 갖는 첫번째 15-원 마크로라이드계 항생제인 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 A가 수득된다(Kobrehel G. et al., US 4,328,334; 5/1982). Eschweiler-Clark 방법에 따라 9-아민의 환원적 메틸화에 의해, 새로운 종류의 마크로라이드계 항생물질 기본형인 9-데옥소-9a-메틸-9a-아자-9a-호모에리트로마이신 (AZITHROMYCIN), 즉 아잘리드가 수득된다(Kobrehel G. et al., BE 892357; 7/1982). 그람-음성균을 또한 포함하는 광범위한 항생 스펙트럼외에도, 아지트로마이신은 또한 긴 생물학적 반감기, 사용장소로의 특정수송 메카니즘 및 짧은 치료기간이 특징이다. 아지트로마이신은 쉽게 침투하고 인간의 식세포 내에 축적되므로, *레지오벨라*, *클라미디아* 및 *헬리코박터* 류로부터 유래한 세포내 병원성 미생물에 대해 활성이 개선된다.

또한 에리트로마이신 A의 C-6/C-12 스피로환화는 아글리콘 고리의 C-6 히드록실기의 O-메틸화에 의해 성공적으로 억제된다는 것이 공지되어 있다.(Watanabe Y. et al., US 4,331,803; 5/1982). 에리트로마이신을 벤질옥시카르보닐 클로라이드와 반응시키고 수득한 2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐) 유도체를 이어서 메틸화시키고, 보호기를 제거 및 3'-N-메틸화함으로써, 6-O-메틸에리트로마이신(CLARITHROMYCIN)에 부가하여 또한 상당한 양의 11-O-메틸에리트로마이신 및 다치환 유도체가 생성된다(Morimoto S., et al., J. Antibiotics, 1984, 37, 187). 클라리트로마이신은 에리트로마이신 A에 비해 산성 매질 내에서 훨씬 더 안정하고, 그람-음성균주에 대해 시험관 내에서 보다 나은 활성을 나타낸다(Kirst H.A. et al., Antimicrobial Agents and Chemoter., 1989, 1419). 아지트로마이신의 O-메틸-유도체 시리즈가 또한 유사한 방법으로 합성된다(Kobrehel G. et al., US 5,250,518; 10/1993). 아지트로마이신의 O-메틸화의 주요산물 즉, 11-O-메틸-아지트로마이신(실시예 8) 및 6-O-메틸-아지트로마이신(실시예 6)이 표준 세균주 및 임상적 분리물에 대해 상당한 활성을 나타내고 약물동력학적 특성이 아지트로마이신과 유사하다 할지라도, 비선택적인 O-메틸화로 인해 대량으로 제품을 수득하는 것은 부가적인 기술적 문제를 나타낸다. 아지트로마이신의 O-메틸-유도체의 구조 결정은 ¹H-¹H 및 ¹H-¹³C 2D NMR 스펙트럼(300MHz)의 분석에 기초한다. 이어서, 광범위 NMR 분광분석법으로 C-6 히드록실기 상의 치환이 사실은 12-O-메틸-아지트로마이신인데 아지트로마이신으로 잘못판단된 것으로 추가적으로 결정하였다. 또한 4"- 및 11-위치에서 히드록실기 상의 적합한 보호기(특히 트리메틸실릴기와 같은 실릴 보호기)를 사용함으로써 선택적으로 O-메틸화하고 12-O-메틸-아지트로마이신을 간단히 제조할 수 있다는 것을 발견했다(HR 970051A; 10/97). 이후에 Waddell S.T. et al.,(Biorg. Med. Chem. Letters 8(1998), 549-555)가, 후자 특허출원과 독립적으로, C-12 위치에서 히드록실기의 O-메틸화를 확립했다.

발명의 상세한 설명

14-원 마크로라이드계에 대한 최근의 연구 결과 새로운 유형의 마크로라이드계 항생제 즉, 케토라이드가 발견된 것이 공지되어 있다. 약산성 매질에서 조차 불안정한 것으로 알려진 중성 당 L-클라디노즈 대신, 상기 화합물들은 C-3 위치에 케토기를 갖는다(Agouridas C. et al., EP 596802 A1, 5/1994; Le Martret O., FR 2697524 A1, 5/1994). 케토라이드는 MLS(마크로라이드, 린코사미드 및 스트렙토그라민 B) 유도-내성 미생물에 대해 상당히 우수한 활성을 나타낸다(Jamjian C., Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485). 상기 중요한 발견은 다양한 환형 카보네이트, 카르바메이트 및, 최근에는, 카르바제이트를 산출하는, C-11/C-12 위치에서 대부분 치환된, 클라리트로마이신의 많은 3-케토 유도체들을 이끌어 내었다. 케토라이드 합성의 첫번째 단계는, (바람직하게는 염화 또는 무수 카르복실산을 사용하여 아실화함으로써) 2'-히드록실기의 보호기를 제거한 후 산화반응 및 2'-위치를 탈보호시키는, 상응하는 3-데클라디노실 유도체인 (3-데(2,6-디옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-유도체) 형성 하의 클라리트로마이신의 가수분해를 포함한다. 우리가 알고 있는 바에 따르면 9a-아잘리드 항생제류로부터 유래한 C-11/C-12 치환 케토라이드는 지금까지 기재된 바가 없다. 첫번째 단계 즉, 9-데옥소-9a-아자-9a-호모에리트로마이신의 3-데클라디노실-유도체 및 아지트로마이신의 합성은 US 4,886,792, 12/1989에 기재되어 있다. 새롭게 형성된 C-3 케톤 상에 6-히드록실기를 고리횡단(transannular) 부가함으로써 3-데클라디노실-아지트로마이신 및 그의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸-유도체의 C-3 히드록실기를 산화하여, 이제까지 기재된 바 없는 이환 및 삼환 3,6-헤미케탈 시리즈가 9a-아잘리드류로부터 수득된다.

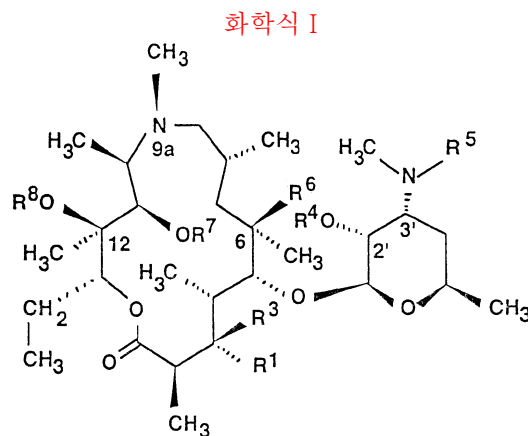
아지트로마이신 및 그의 O-메틸-유도체의 3,6-헤미케탈 합성은 상응하는 3-데클라디노실 유도체의 제조, 선택적인 아실화에 의한 염기성 당, D-데소사민의 2'-히드록실기의 보호, C-3 위치에서 히드록실기의 산화, 2'-위치의 탈보호 및 C-11 및 C-12 히드록실기의 고리화를 포함한다. 본 발명의 목적은 또한 아지트로마이신 및 그의 O-메틸-유도체의 3,6-헤미케탈의 약학적으로 허용가능한 유기 및 무기산 부가염, 그 제조방법 및 제조 중간체뿐만 아니라 약학 제제의 제조 및 그의 적용방법이다.

실시예

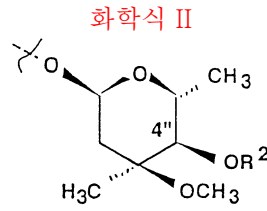
본 발명은

- i) 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈,
- ii) 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈의 제조방법,
- iii) 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈의 항생제로서 또는 다른 마크로라이드계 항생제 합성 중간체로서의 용도에 관한 것이다.

하기 화학식 (I)의 9a-아잘리드류로부터 유래한 신규한 3,6-헤미케탈:



[식중, R¹은 각각 히드록실기, 하기 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고,



식중, R²는 각각 수소 또는 실릴기를 나타내고,

R³는 각각 수소를 나타내거나 또는 R⁶와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁴는 각각 수소, (C₁-C₄) 알킬기 또는 -COO-(CH₂)_n-Ar 기(식중 n은 1-7이고, Ar은 각각 탄소수 18 이하의 치환 또는 비치환 아릴기를 나타낸다)를 나타내고,

R⁵는 각각 수소, 메틸기 또는 -COO-(CH₂)_n-Ar 기(식중 n은 1-7이고, Ar은 각각 탄소수 18 이하의 치환 또는 비치환 아릴기를 나타낸다)를 나타내고,

R⁶는 각각 히드록실기를 나타내거나 또는 R³와 함께 에테르기를 의미하고,

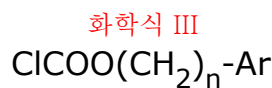
R⁷는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기, 실릴기를 나타내거나 또는 R⁸ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내고,

R⁸는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기, 실릴기를 나타내거나 또는 R⁷ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내는 것을 특징으로 한다],

및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염이 하기 단계에 따라 수득된다.

단계 1:

화학식 (I) [식중 R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내고, R⁵는 메틸이며, R⁶는 히드록실기이다] 의 아지트로마이신을 염기, 바람직하게는 탄산수소나트륨의 존재하에, 반응에 비활성인 용매, 바람직하게는 벤젠 또는 톨루엔 내에서, 하기 화학식 (III)의 유기 카르복실산 클로라이드:



[식중, n은 1-7이고, Ar은 각각 탄소수 18 이하의, 바람직하게는 벤질옥시카르보닐 클로라이드를 갖는, 치환 또는 비치환 아릴기를 나타낸다]

와 반응시켜, 식중 R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내고, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내고, R⁶는 히드록실기인 화학식 (I)의 2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-아지트로마이신(Kobrehel G. et al., US 5,250,518; 5/1993)을 수득하고, 이어서

A/ 2-5 몰 초과와 실릴화제로, 유기 비활성 용매 내에서, 0-5 °C의 온도에서 5-8 시간동안, 4''- 및 11-위치에서 히드록실기를 실릴화시켜, 식중 R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R² 및 R⁷은 서로 동일하고 트리메틸실릴기를 나타내고, R³ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내고, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내고, R⁶는 히드록실기인 화학식 (I)의 신규한 4''-11-O-비스(트리메틸실릴)-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-아지트로마이신을 수득하거나,

B/ 1.1-2 몰 초과와 실릴화제로, 유기 비활성 용매 내에서, 0-5 °C의 온도에서 1 시간동안, 4"-위치에서 히드록실기를 실릴화시켜, 식중 R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R²는 트리메틸실릴기를 나타내고, R³, R⁷ 및 R⁸는 서로 동일하고 수소를 나타내고, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내고, R⁶는 히드록실기인 화학식 (I)의 신규한 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-아지트로마이신을 수득한다.

실릴화제로는 1,1,1,3,3,3-헥사메틸디실라잔, 트리메틸실릴 클로라이드, 비스(트리메틸실릴)아세트아미드 및 트리메틸실릴기 도입용 유사제제, 바람직하게는 트리메틸실릴 클로라이드 및 트리메틸실릴 이미다졸의 혼합물이 사용된다. 바람직한 용매로는 피리딘, 에틸아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 염화메틸렌 등이 있으며, 바람직하게는 피리딘이 사용된다.

단계 2:

1.1~8.5 몰의 적합한 염기 존재하에, -15 °C 내지 실온, 바람직하게는 0~5 °C 에서, 적합한 반응에 비활성인 용매중에서, 단계 1A/로부터의 4"-11-O-비스(트리메틸실릴)-2'-O-3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-아지트로마이신 또는 단계 1B/로부터의 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-아지트로마이신과 1.3~10 몰의 상응하는 알킬화제, 바람직하게는 메틸화제의 반응에 의해,

A/ C-12 히드록실기의 선택적 알킬화, 바람직하게는 메틸화에 의해, 화학식 (I)의 신규의 4"-11-O-비스(트리메틸실릴)-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R² 및 R⁷은 서로 동일하며 트리메틸실릴기를 나타내고, R³은 수소를 나타내며, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내며, R⁶은 히드록실기이고, R⁸은 메틸임)을 수득하거나, 또는

B/ C-11 또는 C-12 히드록실기의 알킬화, 바람직하게는 메틸화에 의해, 화학식 (I)의 신규의 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-11-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R²는 트리메틸실릴기를 나타내며, R³ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내며, R⁶은 히드록실기를 나타내고, R⁷은 메틸임) 또는 화학식 (I)의 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R²는 트리메틸실릴기를 나타내며, R³ 및 R⁷은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁴ 및 R⁵는 서로 동일하고 벤질옥시카르보닐기를 나타내며, R⁶은 히드록실기를 나타내고, R⁸은 메틸기임)의 혼합물을 수득한다.

적합한 알킬화제로는, (C₁-C₁₂) 알킬 할라이드, 바람직하게는 메틸 요오다이드, 디메틸 술페이트, 메틸 메탄 술포네이트 또는 메틸 p-톨루엔 술포네이트가 사용되고, 바람직하게는 메틸 요오다이드이다. 적합한 염기는 수소화 알칼리 금속 (수소화리튬, 수소화나트륨 또는 수소화칼륨), 수산화 알칼리 금속 (수산화칼륨 또는 수산화나트륨) 또는 알칼리 금속 메틸 아미드 (리튬 아미드, 나트륨 아미드 또는 칼륨 아미드), 바람직하게는 수소화나트륨이다. 적합한 반응에 비활성인 용매는 디메틸 술포사이드, N,N-디메틸 포름아미드, N,N-디메틸 아세트아미드 또는 헥사메틸 포스포릭 트리아미드, 바람직하게는 N,N-디메틸 포름아미드, 디메틸 술포사이드 또는 이들과 테트라히드로푸란의 혼합물이다.

단계 3:

단계 2A/로부터의 4"-11-O-비스(트리메틸실릴)-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 또는 단계 2B/로부터의 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-11-O-메틸-아지트로마이신과 4"-O-트리메틸실릴-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신의 혼합물을 문헌 [Journal of American Chemical Society, 77, 3104, 1950] (E.H. Flynn 등)에 의한 방법에 따라서 수소 분해 반응시켜 2'- 및 3'-위치의 보호기를 탈보호시킨 후, 포름산 존재하에, 저급 알코올, 바람직하게는 이소프로판올중에서 통상적인 방법에 따라,

A/ 단계 2A/에서의 4"- 및 11-위치에서 탈실릴화시켜, 화학식 (I)의 3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹은 화학식 (II)의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁷은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁶은 히드록실기이며, R⁸은 메틸임)을 수득하거나, 또는

B/ 단계 2B/ 에서의 4"-위치에서 탈실릴화시켜, 화학식 (I) 의 3'-N-디메틸-11-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 은 화학식 (II) 의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁶ 은 히드록실기이며, R⁷ 은 메틸임) 및 화학식 (I) 의 3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 은 화학식 (II) 의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁶ 은 히드록실기이며, R⁸ 은 메틸기임) 의 혼합물을 수득한다.

수소 분해 반응은 저급 알코올, 바람직하게는 에탄올 용액중에서, NaOAc/HOAc 완충액 (pH 5) 존재하에, 팔라듐 블랙 또는 팔라듐/목탄과 같은 촉매를 사용하여, 1~20 bar 의 수소압에서, 실온에서 수행된다.

단계 4:

단계 3A/ 로부터의 3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신 또는 단계 3B/ 로부터의 3'-N-디메틸-11-O-메틸-아지트로마이신과 3'-N-디메틸-12-O-메틸-아지트로마이신의 혼합물을 동일 또는 2 배량의 포름산 (98~100 %) 및 수소 촉매 또는 기타 수소 공급원 존재하에, 할로젠화 탄화수소, 저급 알코올 또는 저급 케톤, 바람직하게는 클로로포름과 같은 반응에 비활성인 용매중에서, 반응 혼합물의 환류 온도에서 1~3 당량의 포름알데히드 (37 %) 로 환원성 3'-N-메틸화시켜, 단계 3A/ 로부터의 화합물의 경우, 화학식 (I) 의 12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 은 화학식 (II) 의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁶ 은 히드록실기임), 또는 단계 3B/ 로부터의 생성물의 경우, 화학식 (I) 의 11-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 은 화학식 (II) 의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁶ 은 히드록실기임) 과 화학식 (I) 의 12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸ 은 단계 3A/ 로부터의 화합물의 3'-N-메틸화의 경우에서 주어진 의미를 가짐) 의 혼합물을 수득한다.

단계 5:

단계 4 로부터의 화학식 (I) 의 아지트로마이신 (식중, R¹ 은 화학식 (II) 의 L-클라디노실기를 나타내고, R², R³, R⁴, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 는 메틸이며, R⁶ 은 히드록실기임), 또는 이의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸 유도체를, 물과 알코올, 바람직하게는 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올의 혼합물중에서, 실온에서 10~30 시간 동안, 강산, 바람직하게는 0.25~1.5 N 염산 또는 디클로로아세트산으로 임의로 가수분해시켜, 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 는 메틸임), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 메틸을 나타냄), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-12-O-메틸-아지트로마이신 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 메틸을 나타냄) 을 수득한다.

단계 6:

단계 5 로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 및 이의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸 유도체를 2'-위치에서 히드록실기의 선택적 아실화를 수행한다. 아실화는 무기 또는 유기 염기 존재하에, 반응에 비활성인 유기 용매중에서, 0~30 °C 온도에서, 탄소 원자수 4 이하의 카르복실산의 염화물 또는 무수물, 바람직하게는 아세트산 무수물로 수행하여, 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴ 는 아세틸이며, R⁵ 는 메틸임), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-O-메틸-아지트로마이신 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴ 는 아세틸이며, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하고 메틸임), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피

라노실-옥시)-3-옥시-12-O-메틸-아지트로마이신 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴ 는 아세틸이며, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하고 메틸임) 를 수득한다.

적합한 염기로는, 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 피리딘, 트리부틸아민, 바람직하게는 탄산수소나트륨이 사용된다. 적합한 비활성 용매로는, 염화메틸렌, 디클로로에탄, 아세톤, 피리딘, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란, 바람직하게는 염화메틸렌이 사용된다.

단계 7:

단계 6 으로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 2'-O-아세테이트 및 이의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸 유도체를 변형된 모파트-피쯔너 (Moffat-Pfitzner) 방법 [피리딘 트리플루오로아세테이트 존재하에서, DMSO 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카르보디이미드] 에 따라서 존스 (Jones) 시약 및 디이미드로 C-3 위치에서 히드록실기의 산화를 수행하여, 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 은 R⁶ 과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 는 아세틸이고, R⁵ 는 메틸이며, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하고 수소를 나타냄), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-11-O-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁶ 은 에테르기를 나타내며, R⁴ 는 아세틸이고, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁸ 은 수소임), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-12-O-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-O-아세테이트 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 은 R⁶ 과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 는 아세틸이고, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁷ 은 수소임) 를 수득한다.

단계 8:

단계 7 로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-O-아세테이트 및 이의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸 유도체를 저급 알코올, 바람직하게는 메탄올중에서, 실온 내지 용매의 환류 온도 사이의 온도에서 용매 분해시켜, 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 은 R⁶ 과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵ 는 메틸임), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-11-O-메틸 아지트로마이신 3,6-헤미케탈 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁶ 은 에테르기를 나타내며, R⁴ 및 R⁸ 은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하고 메틸을 나타냄), 또는 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-12-O-메틸 아지트로마이신 3,6-헤미케탈 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 은 R⁶ 과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 및 R⁷ 은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하고 메틸을 나타냄) 을 수득한다.

단계 9:

단계 8 로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈을 이후에 임의로 무기 또는 유기 염기, 바람직하게는 탄산칼륨 존재하에, 반응에 비활성인 용매, 바람직하게는 에틸 아세테이트중에서, 에틸렌 카보네이트와 반응시켜, 화학식 (I) 의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸- α -L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 11,12 환형 카보네이트 (식중, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R³ 은 R⁶ 과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 는 수소이고, R⁵ 는 메틸이며, R⁷ 및 R⁸ 은 C-11 및 C-12 탄소 원자와 함께 환형 카보네이트를 나타냄) 를 수득한다.

본 발명의 또다른 목적인 약학적 허용 부가염은 화학식 (I) 의 신규의 화합물을 적어도 동몰량의 상응하는 무기 또는 유기 산, 예를 들면 염화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 시트르산,

스테아르산, 숙신산, 에틸숙신산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 라우릴술폰산 및 유사 산과, 반응에 비활성인 용매중에서 반응시킴으로써 수득된다. 상기 부가염은 반응에 비활성인 용매에 불용성인 경우 여과에 의해, 비-용매로의 침전에 의해, 또는 용매의 증발에 의해, 가장 빈번하게는 동결 건조에 의해 분리한다.

NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards) 의 권장에 따른 통상적인 2 배 희석법으로, 뮐러-힌튼 (Mueller-Hinton) 배지 (Difco-Laboratories, Detroit, MI) 내에서, 화학식 (I) 의 신규의 화합물 및 이의 무기산 또는 유기산과의 약학적 허용 부가염의 일련의 표준 시험-미생물에 대한 생체내 항균 활성을 측정하였다. 각각의 시험 미생물을 5×10^5 cfu/ml 의 최종 접종물 크기로 접종하고, 37 °C 에서 18 시간 동안 혐기성 방식으로 배양하였다. 액체 배지중에서의 MIC 는 미세 희석 용기내에서의 가시적 성장을 억제하는 항균제의 최소 농도로 정의하였다. 대조 유기물은 ATCC (The American Type Culture Collection) 로부터 수득하였다. 모든 기준물은 표준 과정에 의해 확인하였고, -70 °C 에서 보관하였다. 아지트로마이신과 비교한, 표준 시험 미생물 및 임상 단리물에 대한 12-O-메틸-아지트로마이신의 결과를 하기 표 1 및 2 에 요약하였다.

0.25 내지 24시간의 시간 간격으로 36마리의 수컷 쥐의 그룹에 대해 20 mg/kg 의 1회의 구강 복용 후 혈청 중 12-O-메틸-아지트로마이신의 농도를 측정해서, 새로운 항생물질이 혈청에 아주 빨리 흡수된다는 알아내었다. 피크 (peak) 분석은, 장간(腸肝) 순환의 존재를 나타내었다. 0.5 내지 1시간 동안, 농도의 급격한 하락이 일어난 후, 반복해서 증가하였다. 최대 물질 농도는 2 시간 후에 달성되었다 (Cmax 248.8 ng/ml). 2 차 최대치는 적용 4시간 후에 달성되었다. 반감기는 5.2 시간이고 총 AUC 는 1993.4 h ng/ml 이다.

[표 1]

아지트로마이신과 비교한 표준 균주에 대한 12-O-메틸-아지트로마이신의 시험관내 항균 활성

유기체	MIC (mcg/ml)	
	아지트로마이신	12-O-메틸-아지트로마이신
스타필로코커스 아우레우스 ATCC 6538P (<i>Staphylococcus aureus</i>)	1 0.25	0.25 0.25
스타필로코커스 아우레우스 ATCC 29213 (<i>S. aureus</i>)	0.5 0.5	0.03 0.12
스타필로코커스 에피데르미디스 ATCC 12228 (<i>S. epidermidis</i>)	0.06 0.5	0.03 0.25
마이크로코커스 플라부스 ATCC 10240 (<i>Micrococcus flavus</i>)	4 1	1 0.25
마이크로코커스 루테우스 ATCC 9341 (<i>M. luteus</i>)	1	0.5
스트렙토코커스 파에칼리스 ATCC 8043 (<i>Streptococcus faecalis</i>)		
바실루스 서브틸리스 ATCC 6633 (<i>Bacillus subtilis</i>)		
바실루스 세레우스 ATCC 11778 (<i>B. cereus</i>)		
에스케리키아 콜리 ATCC 10536 (<i>Escherichia coli</i>)		

[표 2]

아지트로마이신과 비교한 일련의 임상 단리물에 대한 12-O-메틸-아지트로마이신의 시험관내 항균 활성

유기체 (균주 번호)	화합물	MIC (µg/ml)		
		범위	50 %	90 %
스타필로코커스 아우레우스 (77) (<i>Staph. aureus</i>)	아지트로마이신	0.25-8	1	4
	12-O-메틸아지트로마이신	0.12-2	0.25	1
스타필로코커스 에피데르미디스	아지트로마이신	0.25-16	0.25	8

(20) (<i>S. epidermidis</i>)	12-O-메틸아지트로마이신	0.12-8	0.25	4
스트렙토코커스 뉴모니아에 (25) (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)	아지트로마이신 12-O-메틸아지트로마이신	0.03-0.25 0.03-0.12	0.06 0.03	0.12 0.12
엔테로코커스 sp. (35) (<i>Enterococcus sp.</i>)	아지트로마이신 12-O-메틸아지트로마이신	0.25-16 0.12-8	1 0.5	16 8
하에모필러스 인플루엔자 (40) (<i>Haemophilus influenzae</i>)	아지트로마이신 12-O-메틸아지트로마이신	0.12-0.5 0.06-0.5	0.25 0.12	0.5 0.25

9a-아잘리드 류로부터의 신규 3,6-헤미케탈의 제조 방법은 하기 실시예에 설명되어 있다. 하기 실시예가 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

제조예 1

2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-테메틸-아지트로마이신 A

톨루엔 (170 ml) 중 아지트로마이신 (17 g, 0.0227 mmol) 의 용액에 NaHCO₃ (74.8 g, 0.890 mol)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 교반하면서 환류 온도 (80 - 85 °C) 로 가열하였다. 톨루엔 중 50 % 벤질옥시 카르보닐 클로라이드 (104.04 g, 0.305 mol) 의 반응 현탁액 (102 ml) 에 1 시간 동안 교반하면서 적하하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 더 교반하고 실온에서 밤새 방치하였다. 여과 후, 침전물을 톨루엔 (85 ml) 으로 헹구고 톨루엔 용액을 0.25 N 의 HCl (170 ml) 로 2회 그리고 1.5 % 의 NaCl 수용액 (170 ml) 으로 2회 추출하였다. 톨루엔에 물을 첨가하고 (340 ml, pH 3.1), 반응 혼합물의 pH 를 6 N HCl 을 사용하여 2.0 으로 조절하고, 층을 분리하고 유기 층을 pH 2.0 으로 유지하면서 물 (340 ml) 으로 3회 더 추출하였다. 조합된 물에 추출물 CH₂Cl₂ (125 ml)을 첨가하고, pH 를 NaOH 수용액 (20 %)을 사용하여 10 으로 조절하고, 층을 분리하고 수성 층을 CH₂Cl₂ (125 ml) 으로 다시 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 K₂CO₃ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 여과 및 증발시켜 16.5 g 의 진한 오일성 잔류물을 수득하였으며, 이는 선택적으로 실리카겔 60 칼럼 (230 - 400 메쉬 ASTM) 상에서 저압 크로마토그래피로 정제한다. 상기 목적을 위해, 조(粗) 생성물을 CH₂Cl₂ (20 ml) 에 용해시키고 0.5 바의 질소 압력하에서 실리카겔 칼럼 (50 g) 에 적용하였다. 잔류 벤질클로로포르메이트 및 이의 분해 생성물을 제거하기 위해, CH₂Cl₂ (150 ml)을 칼럼에 통과시킨 다음, 용매 시스템 염화메틸렌-메탄올 (9:1, 200 ml)을 사용하고 크로마토그래피적으로 균일한 표제 생성물을 함유하는 분획을 증발시켜, USP 5,250,518 (10/1993) 에 기재되어 있는 바와 같은 물리-화학적 상수를 갖는 TLC 순수한 2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-N-테메틸-아지트로마이신 (11.53 g) 을 수득하였다.

실시예 1

4",11-O-비스(트리메틸실릴)-2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-테메틸 아지트로마이신

0 - 5 °C 로 냉각된, 피리딘 (50 ml) 중 2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-테메틸-아지트로마이신 (5.0 g, 0.005 mol) 의 용액에 트리메틸실릴이미다졸 (3.3 ml, 0.0226 mol) 및 트리메틸실릴클로라이드 (3.0 ml, 0.0179 mol)을 질소 스트림하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 6시간 동안 동일한 온도에서 교반하고, n-헥산 (60 ml) 및 물 (100 ml)을 첨가하고, 층을 분리하고 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액 (60 ml) 및 물 (60 ml) 으로 헹구었다. MgSO₄ 상에서 건조시킨 후, 감압 하에서 용매를 여과 증발시켜, 5.48 g 의 백색 무정형 침전물을 수득하였으며, 이는 선택적으로 시스템 CH₂Cl₂-CH₃OH (9:1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 상에서 저압 크로마토그래피로 정제한다. 크로마토그래피적으로 균일한 분획을 조합 및 증발하여 하기의 물리-화학적 상수를 갖는 표제 화합물을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올 (90:1) Rf: 0.875

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.942

(IR (KBr) cm^{-1} : 3524, 2969, 2692, 1754, 1732, 1708, 1498, 1456, 1382, 1335, 1252, 1168, 1116, 1060, 1005, 895, 841, 754, 696.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.23 (Ph), 5.12, 4.98 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.85 (H-1''), 4.70 (H-1'), 4.65 (H-2'), 4.46 (H-3'), 4.26 (H-5''), 4.42 (H-3), 3.72 (H-5'), 3.66 (H-11), 3.49, 3.47 (H-5), 3.20 (H-4''), 3.32, 3.18 (3''- OCH_3), 2.83, 2.79 (3'- NCH_3), 2.78 (H-2), 2.64 (H-10), 2.35 (H-9a), 2.33 (H-2''a), 2.11 (9a- NCH_3), 1.94 (H-9b), 1.91 (H-8), 1.64 (H-14a), 1.94 (H-4), 1.50 (H-2''b), 1.50 (H-14b), 1.27, 1.25 (6- CH_3), 1.24 (5''- CH_3), 1.19 (5'- CH_3), 1.12 (3''- CH_3), 1.16 (12- CH_3), 1.26 (2- CH_3), 0.89 (10- CH_3), 0.95 (8- CH_3), 0.85 (14- CH_3), 1.02 (4- CH_3), 1.02 (4- CH_3), 0.16 (11- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$, and 0.13 /4''- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.2 (C-1), 156.2, 156.4 (OCO), 154.5, 154.4 (NCO), 136.7-127.5 (Ph), 100.2 (C-1'), 97.3 (C-1''), 83.9 (C-5), 80.7 (C-4''), 75.0 (C-3), 75.0 (C-2'), 75.3 (C-6), 73.2 (C-3''), 69.4, 69.2, 67.1, 66.8 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 64.8 (C-5''), 62.3 (C-10), 54.8 (C-3'), 49.4, 49.2 (3''- OCH_3), 46.2 (C-2), 38.5 (C-7), 39.4 (C-4), 34.2 (9a- NCH_3), 35.9, 35.6 (C-2''), 36.2, 36.1 (C-4'), 29.0 (3'- NCH_3), 25.6 (C-8), 27.8 (6- CH_3), 21.9 (3''- CH_3), 21.5 (8- CH_3), 20.7 (5'- CH_3), 23.4 (C-14), 18.4 (5''- CH_3), 16.0 (2- CH_3), 11.6 (14- CH_3), 9.6, 9.5 (4- CH_3), 8.3 (10- CH_3), 1.2 /11- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ and 0.67 /4''- $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$).

ES-MS 1147

실시예 2

3'-N-데메틸-12-O-메틸-아지트로마이신

N,N-디메틸포름아미드 (20 ml) 중 실시예 1 의 생성물 (1.0 g, 0.0009 mol) 의 용액에 메틸 요오다이드 (0.43 ml, 0.0069 mol) 및 60 % 수소화나트륨 (0.23 g, 0.0058 mol)을 실온에서 3시간 동안 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 상 기 온도에서 30 분간 더 교반하고, 트리에틸 아민 (2 ml)을 첨가하여 반응을 멈추고, 이것을 10 % NaHCO_3 수용액 (50 ml) 및 물 (50 ml) 의 혼합물로 이동시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 NaCl 용액 및 물로 헹구고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 감압하에서 여과 및 증발시켜서, 0.93 g 의 황색 침전물을 얻었다 [Rf : 0.832, 염화메

틸렌-메탄올 (90:1), IR (KBr) cm^{-1} : 3516, 1752, 1732, 1705, 1456, 1382, 1336, 1253, 1169, 1116, 1062, 1004, 896, 840, 754, 696]. 생성물을 에탄올 (20 ml)에 용해시키고, pH 5 의 NaOAc/HOAc 버퍼 (0.17 ml 의 아세트산, 0.263 g 의 나트륨 아세테이트, 0.22 ml 의 에탄올 및 1 ml 의 물) 및 Pd/C 10 % (0.6 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5바의 수소 압력에서 오토클레이브에서 5시간 동안 교반하면서 수소화시켰다. 결정체를 여과하고, 여과물을 증발시켜 진한 시럽을 얻 고, CH_2Cl_2 (10 ml) 및 물 (15 ml)을 첨가하고, 혼합물의 pH 를 2 N 의 HCl 을 사용하여 4로 조절하고, 층을 분리하고, 20 % 의 NaOH 로 pH를 9.5 로 조절하면서 수성 층을 CH_2Cl_2 (3 \times 10 ml) 으로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 K_2CO_3 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시킨다. 침전물을 이소프로판올 (10 ml)에 용해시키고, 물 (10 ml) 및 몇 방울의 포름산을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하고, 이소프로필 아세테이트로 pH 9.5 에서 추출하고 이를 감압 하에서 증발 시켜 하기의 물리-화학적 상수를 갖는 표제 생성물 (0.43 g)을 수득하였다:

IR (KBr) cm^{-1} : 3672, 3496, 2962, 1727, 1458, 1375, 1343, 1280, 1263, 1118, 1085, 1048, 1005, 998.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.4 (C-1), 102.7 (C-1'), 95.5 (C-1''), 83.4 (C-5), 79.7 (C-12), 78.0 (C-3), 76.6 (C-11), 74.0 (C-13), 73.9 (C-6), 74.3 (C-2'), 73.0 (C-3''), 68.8 (C-9), 65.7 (C-5''), 60.1 (C-3'), 61.2 (C-10), 52.8 (12-OCH₃), 49.8 (3''-OCH₃), 45.5 (C-2), 41.5 (C-4), 33.1, 3'-NCH₃, 36.8 (9a-NCH₃), 35.1 (C-2''), 28.8 (C-4'), 27.0 (C-8).

EI-MS m/z 748.

실시예 3

12-*O*-메틸-아지트로마이신

실시예 2 의 3'-*N*-데메틸-12-*O*-메틸-아지트로마이신 (0.43 g, 0.0006 mol) 의 용액에 포름알데히드 (37 %, 0.047 ml, 0.0006 mol) 및 포름산 98 - 100 %, 0.042 ml, 0.0011 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물 (20 ml) 에 붓고 pH 를 4.0 으로 조절하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CHCl_3 로 2회 이상 추출하였다. 수성 층에 CHCl_3 을 첨가하고, pH를 9.5 (2 N 의 NaOH) 로 조절하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CHCl_3 으로 2회 이상 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 pH 9.5에서 건조 (K_2CO_3) 및, 증발시켜 0.38 g 의 표제 생성물을 얻고, 필요한 경우 시스템 CH_2Cl_2 - CH_3OH -농축 NH_4OH (90 : 9 : 1)을 사용하여 실리카겔 칼럼 상에서 크로마토그래피로 정제하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5) Rf: 0.363

에틸 아세테이트-*N*-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.745

IR (KBr) cm^{-1} : 3499, 2972, 2940, 1736, 1633, 1460, 1381, 1259, 1168, 1110, 1059, 1082, 1054, 1013, 999.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.39 (H-13), 5.00 (H-1''), 4.43 (H-1'), 4.32 (H-3), 4.06 (H-5''), 3.68 (H-11), 3.65 (H-5), 3.51 (H-5'), 3.38 (12-OCH₃), 3.32 (3''-OCH₃), 3.24 (H-2'), 3.02 (H-4''), 2.73 (H-2), 2.69 (H-10), 2.49 (H-3'), 2.34 (H-2''a), 2.31 (H-9a), 2.29 /3'N(CH₃)₂/, 2.30 (9a-NCH₃), 2.12 (H-9b), 2.04 (H-4), 2.01 (H-8), 1.73 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.66 (H-7a), 1.56 (H-2''b), 1.52 (H-14b), 1.36 (H-7b), 1.29 (6-CH₃), 1.21 (2-CH₃), 1.30 (5''-CH₃), 1.24 (H-4'b), 1.23 (3''-CH₃), 1.22 (5'-CH₃), 1.09 (12-CH₃), 1.29 (4-CH₃), 1.09 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.93 (14-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 177.5 (C-1), 103.1 (C-1'), 95.2 (C-1''), 83.6 (C-5), 79.2 (C-12), 78.1 (C-3), 76.6 (C-11), 74.7 (C-13), 73.8 (C-6), 70.9 (C-2'), 68.8 (C-9), 65.6 (C-5''), 65.7 (C-3'), 61.6 (C-10), 52.8 (12-OCH₃), 49.4 (3''-OCH₃), 45.1 (C-2), 43.0 (C-7), 41.8 (C-4), 40.4 /3'N(CH₃)₂/, 36.8 (9a-NCH₃), 35.0 (C-2''), 29.0 (C-4'), 26.9 (C-8), 26.9 (6-CH₃), 22.0 (8-CH₃), 22.0 (C-14), 21.6 (3''-CH₃), 21.3 (5'-CH₃), 18.1 (5''-CH₃), 16.9 (12-CH₃), 14.6 (2-CH₃), 11.0 (14-CH₃), 9.6 (4-CH₃), 9.4 (10-CH₃).

실시예 4

3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-12-*O*-메틸-아지트로마이신

0.25 N 의 염산 (80 ml) 에 실시예 3 의 12-*O*-메틸-아지트로마이신 (1.7 g, 0.0022 mol)을 용해시키고 실온에서 24시간 동안 방치하였다. 반응 혼합물에 CH_2Cl_2 (pH 1.8)을 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 2회 이상 추출하였다. 수성 층에 CH_2Cl_2 을 또 첨가하고, 혼합물의 pH 를 농축 NH_4OH 를 사용하여 9.0 으로 조절하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CHCl_3 로 추출하였다. 배합된 유기 추출물을 pH 9.0 에서 10 % NaHCO_3 수용액 및 물로 헹구고, K_2CO_3 상에서 건조시키고, 증발시켜 하기 물리-화학적 상수를 갖는 표제 화합물 (1.25 g) 을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5) Rf: 0.315

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.594

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 2971, 2933, 1711, 1648, 1460, 1381, 1272, 1261, 1171, 1113, 1078, 1049.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.32 (H-13), 4.47 (H-1'), 3.78 (H-3), 3.66 (H-11), 3.58 (H-5), 3.58 (H-5'), 3.41 (12-OCH₃), 3.28 (H-2'), 2.67 (H-2), 2.80 (H-10), 2.53 (H-3'), 2.53 (H-9a), 2.27 /3'N(CH₃)₂/, 2.37 (9a-NCH₃), 2.07 (H-9b), 2.27 (H-4), 1.92 (H-8), 1.74 (H-14a), 1.68 (H-4'a), 1.59 (H-7a), 1.63 (H-14b), 1.51 (H-7b), 1.31 (6-CH₃), 1.31 (2-CH₃), 1.29 (H-4'b), 1.26 (5'-CH₃), 1.08 (12-CH₃), 1.05 (4-CH₃), 1.19 (10-CH₃), 0.93 (8-CH₃), 0.92 (14-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.2 (C-1), 106.4 (C-1'), 94.7 (C-5), 78.0 (C-12), 79.0 (C-3), 78.3 (C-11), 75.1 (C-13), 72.9 (C-6), 70.2 (C-2'), 70.3 (C-9), 65.3 (C-3'), 62.1 (C-10), 52.5 (12-OCH₃), 44.3 (C-2), 41.8 (C-7), 35.7 (C-4), 39.9 /3'N(CH₃)₂/, 36.5 (9a-NCH₃), 27.9 (C-4'), 26.4 (C-8), 25.5 (6-CH₃), 20.8 (8-CH₃), 20.7 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 16.1 (12-CH₃), 15.7 (2-CH₃), 10.3 (14-CH₃), 7.6 (4-CH₃), 7.2 (10-CH₃).

실시예 53-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-12-*O*-메틸-아지트로마이신-2'-*O*-아세테이트

CH_2Cl_2 (20 ml) 중 실시예 4 의 3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-12-*O*-메틸-아지트로마이신 (1.3 g, 0.0022 mol) 의 용액에 NaHCO_3 (0.754 g, 0.009 mol) 및 아세트산 무수물 (0.221 ml, 0.0023 mol)을 첨가한 다음, 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 밤새 방치한 후, 포화 NaHCO_3 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 NaHCO_3 용액 및 물로 헹구고 K_2CO_3 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 백색 무정형 침전물 (1.29 g) 을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5) Rf: 0.489

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.661

IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 2974, 1749, 1718, 1637, 1458, 1377, 1242, 1169, 1115, 1045.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.23 (H-13), 4.72 (H-2'), 4.70 (H-1'), 3.59 (H-11), 3.56 (H-5), 3.52 (H-3), 3.43 (H-5'), 3.33 (12-OCH₃), 2.72 (H-10), 2.71 (H-3'), 2.61 (H-2), 2.42 (H-9a), 2.30 (9a-NCH₃), 2.20 (/3'N(CH₃)₂/), 2.12 (H-4), 1.99 (2'-COCH₃), 1.96 (H-9b), 1.80 (H-8), 1.67 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.58 (H-14b), 1.47 (H-7a), 1.31 (H-4'b), 1.21 (2-CH₃), 1.18 (H-7b), 1.16 (5'-CH₃), 1.15 (6-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 0.97 (12-CH₃), 0.86 (14-CH₃), 0.84 (8-CH₃), 0.81 (4-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.5 (C-1), 169.4 (2'-COCH₃), 98.6 (C-1'), 84.3 (C-5), 77.3 (C-12), 78.3 (C-3), 76.7 (C-11), 74.6 (C-13), 72.4 (C-6), 70.7 (C-2'), 69.9 (C-9), 62.2 (C-3'), 62.3 (C-10), 51.9 (12-OCH₃), 43.0 (C-2), 40.1 (C-7), 35.2 (C-4), 39.6 (/3'N(CH₃)₂/), 35.9 (9a-NCH₃), 30.0 (C-4'), 25.4 (C-8), 25.2 (6-CH₃), 20.6 (2'-COCH₃), 20.4 (8-CH₃), 20.0 (C-14), 20.2 (5'-CH₃), 15.9 (12-CH₃), 15.2 (2-CH₃), 9.7 (14-CH₃), 7.0 (4-CH₃), 6.4 (10-CH₃).

실시예 6

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-12-*O*-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈-2'-*O*-아세테이트

CH_2Cl_2 (15 ml) 중 실시예 5 의 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-12-*O*-메틸-아지트로마이신 2'-*O*-아세테이트 (1.3 g, 0.0020 mol) 의 용액에 디메틸 술폭사이드 (4.35 ml) 및 *N,N*-디메틸-아미노프로필-에틸-카르보디이미드 (4.55 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 °C 로 냉각한 다음, 교반과 동시에 15 °C 를 유지하면서 CH_2Cl_2 (10 ml) 중의 피리디늄 트리플루오로아세테이트 (4.61 g, 0.0234 mol) 의 용액을 30분에 걸쳐 적하하였다. 반응 혼합물의 농도를 점차 실온으로 증가시키고 2시간 더 교반하고, 그 후, 포화 NaCl 용액 (25 ml)를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 2 N 의 NaOH 로 알칼리성 (pH : 9.5) 으로 만든 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 으로 추출하고, 유기 추출물을 포화 NaCl 용액, NaHCO_3 및 물로 헹구고, K_2CO_3 상에서 건조시켰다. 감압하에서 CH_2Cl_2 을 증발시켜 오일성 잔류물 (1.78 g) 을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5) Rf: 0.176

에틸 아세테이트-*N*-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.861

실시예 7

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-12-*O*-메틸-아지트로마이신-3,6-헤미케탈

메탄올 (50 ml) 중 실시예 6 의 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-12-*O*-메틸-아지트로마이신 2'-*O*-아세테이트 (1.78 g) 의 용액을 실온에서 24시간 동안 방치하였다. 메탄올을 감압하에서 증발시키고, 수득한 잔류물 (1.65 g)을 시스템 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5)를 사용하여, 실리카겔 상의 저압 크로마토그래피로 정제하였다. Rf 0.082 를 갖는 조합된 추출물을 증발해서 크로마토그래피적으로 균일한 하기의 물리-화학적 상수를 갖는 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-12-*O*-메틸-아지트로마이신-3,6-헤미케탈을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축 암모니아 (90:9:0.5) Rf: 0.082

에틸 아세테이트-*N*-헥산-디에틸 아민 (100:100:20) Rf: 0.624

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3450, 2956, 2940, 1718, 1678, 1631, 1459, 1383, 1278, 1198, 1117, 1068, 1048, 1014, 963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 5.49 (H-13), 4.21 (H-1'), 3.83 (H-11), 3.75 (H-5), 3.52 (H-5'), 3.43 (12-OCH₃), 3.25 (H-2'), 2.59 (H-2), 2.93 (H-10), 2.50 (H-3'), 2.61 (H-9a), 2.29 /3N(CH₃)₂/, 2.40 (9a-NCH₃), 2.10 (H-9b), 2.06 (H-4), 1.88 (H-8), 1.77 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.61 (H-7a), 1.64 (H-14b), 1.33 (H-7b), 1.31 (6-CH₃), 1.05 (2-CH₃), 1.27 (H-4'b), 1.26 (5'-CH₃), 1.08 (12-CH₃), 1.05, (4-CH₃), 1.19 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.93 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.2 (C-1), 105.8 (C-1'), 94.6 (C-5), 78.3 (C-12), 102.7 (C-3), 71.2 (C-11), 74.8 (C-13), 82.9 (C-6), 69.6 (C-2'), 64.5 (C-9), 65.1 (C-3'), 60.7 (C-10), 52.2 (12-OCH₃), 49.2 (C-2), 41.4 (C-7), 48.6 (C-4), 40.0 /3N(CH₃)₂/, 40.5 (9a-NCH₃), 28.2 (C-4'), 29.1 (C-8), 26.5 (6-CH₃), 21.5 (8-CH₃), 21.6 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 16.3 (12-CH₃), 13.6 (2-CH₃), 10.7 (14-CH₃), 12.8 (4-CH₃), 10.7 (10-CH₃).

실시예 8

4"- O-트리메틸실릴-2'- O-3'- N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'- N-데메틸-아지트로마이신

0 내지 5°C까지 냉각된 피리딘(30ml) 중의 2'-O,3'-N-비스(벤질옥시카르보닐)-3'-N-데메틸-아지트로마이신(5g, 0.005몰)의 용액에, 트리메틸실릴 이미다졸(1.46ml, 0.01몰) 및 트리메틸실릴 클로라이드(1.64ml, 0.01몰)을 질소 스트림 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, n-헥산(50ml) 및 물(25ml)을 첨가하고, 층들을 분리하고, 유기층을 포화된 NaHCO₃ 용액(25ml) 및 물(25ml)로 행구었다. MgSO₄ 상에서 건조, 감압 하에서 용매의 여과 및 증발 후에, 무정형 침전물(3.65g)을 수득하였고, 이를 선택적으로 90:9:0.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아의 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 저압 크로마토그래피에 의해 정제하였다. Rf 0.670의 크로마토그래피적으로 균질한 분획을 조합 및 증발시킴으로써 다음의 물리-화학적 상수들을 갖는 표제생성물을 수득하였다:

TLC, 염화메틸렌-메탄올, 90:1 Rf0.525

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민, 100:100:20 Rf0.862

IR (KBr) cm⁻¹: 3502, 2969, 2938, 1753, 1732, 1708, 1454, 1383, 1365, 1254, 1169, 1118, 1063, 1001, 897, 839, 754, 696.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.34-7.26 (Ph), 5.13, 5.09, (CH₂-Ph), 5.07 (H-1"), 4.78 (H-1'), 4.68 (H-13), 4.66 (H-2'), 4.55 (H-3'), 4.22 (H-5"), 4.13 (H-3), 3.96 (H-5'), 3.65 (H-11), 3.58, 3.54 (H-5), 3.15 (H-4"), 3.37, 2.99 (3"-OCH₃), 2.85, 2.81 (3'-NCH₃), 2.70 (H-2), 2.68 (H-10), 2.54 (H-9a), 2.35 (H-2"a), 2.31 (9a-NCH₃), 2.04 (H-9b), 1.97 (H-8), 1.90 (H-14a), 1.85 (H-4), 1.62 (H-7a), 1.50 (H-2"b), 1.44 (H-14b), 1.28, 1.27 (6-CH₃), 1.23 (5"-CH₃), 1.16 (5'-CH₃), 1.15 (H-7b), 1.04 (3"-CH₃), 1.15 (12-CH₃), 1.10 (2-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.89 (14-CH₃), 1.10 (4-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 178.8 (C-1), 156.6, 156.3 (OCO), 154.7, 154.6 (NCO), 136.8-127.5 (Ph), 99.2 (C-1'), 94.8 (C-1'''), 83.2, 83.1 (C-5), 80.5, 80.4 (C-4''), 77.3 (C-3), 75.1, 75.0 (C-2'), 74.1 (C-12), 73.8 (C-11), 73.2 (C-6), 73.2 (C-3''), 69.2, 69.0, 67.2, 66.8 (CH_2 -Ph), 64.8 (C-5''), 62.2 (C-10), 54.6 (C-3'), 49.3, 48.8 (3''-OCH₃), 44.7 (C-2), 41.5 (C-7), 41.1 (C-4), 36.1 (9a-NCH₃), 35.1, 35.0 (C-2''), 36.3, 35.7 (C-4'), 28.4 (3'-NCH₃), 26.3 (C-8), 26.8 (6-CH₃), 22.1 (3''-CH₃), 21.6 (8-CH₃), 21.4 (5'-CH₃), 21.0 (C-14), 18.7 (5''-CH₃), 15.9 (2-CH₃), 14.5 (12-CH₃), 11.0 (14-CH₃), 8.5 (4-CH₃), 7.1 (10-CH₃), 0.63/4''-OSi(CH₃)₃/.

ES-MS 1075

실시예 9

11-*O*-메틸-아지트로마이신 및 12-*O*-메틸 아지트로마이신

N,N-디메틸포름아미드(50ml) 중의 실시예 8로부터의 생성물(3.0g, 0.0028몰)의 용액에, 메틸 요오다이드(1.29ml, 0.0207몰) 및 60% 수소화나트륨 (0.69g, 0.0174몰)를 실온에서 3시간에 걸쳐 점진적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 반응을 트리에틸아민(5ml)의 첨가에 의해 중단시키고, 10% NaHCO_3 수용액 (100ml) 및 물(100ml)의 혼합물 내로 옮기고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 포화된 NaCl 용액 및 물로 헹구고 MgSO_4 상에서 건조하고, 감압 하에서 여과 및 증발시켜, 생성물의 혼합물 2.9g을 수득하고, 선택적으로 이를 90:1의 염화메틸렌-메탄올 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 저압 크로마토그래피에 의해 정제하여, R_f 0.745 [IR(KBr): 3452, 2969, 1752, 1736, 1706, 1455, 1382, 1332, 1254, 1169, 1117, 1063, 1002, 914, 897, 840, 754, 697]인 4''-*O*-트리메틸실릴-2''-*O*-3''-*N*-비스(벤질옥시-카르보닐)-3''-*N*-데메틸-11-*O*-메틸-아지트로마이신 및 R_f 0.485 [IR(KBr): 3450, 2958, 1754, 1718, 1708, 1458, 1383, 1252, 1168, 1068, 1010, 896, 842, 753, 695]인 4''-*O*-트리메틸실릴-2''-*O*-3''-*N*-비스(벤질옥시-카르보닐)-3''-*N*-데메틸-12-*O*-메틸-아지트로마이신을 수득하였다.

수득된 혼합물을 에탄올(50ml) 중에 용해시키고, pH 5인 NaOAc/HOAc 완충액(0.51ml HOAc , 0.789g NaOAc , 0.66ml 에탄올 및 3ml 물) 및 10% Pd/C (1.5g)를 첨가하고, 혼합물을 5 bar의 수소 압력에서 오토클레이브 내에서 8시간 동안 교반 하에 수소화하였다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과물을 증발시켜 진한 시럽으로 만들고, 물(50ml) 및 CHCl_3 (50ml)을 첨가하고, 생성물을 pH 4.0 및 9.5에서 pH 구배 추출에 의해 분리하였다. pH 9.5에서 조합된 유기 추출물을 K_2CO_3 상에서 건조하고, 증발시켜 무정형 침전물로 만들었다. 침전물을 이소프로판올(20ml) 중에 용해시키고, 물(20ml) 및 몇 방울의 포름산을 첨가하고 실온에서 30분 동안 교반하고, pH 9.5의 이소프로필 아세테이트로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 감압 하에서 증발시켰다. 수득된 생성물을 CHCl_3 (50ml) 중에 용해시키고, 포름알데히드(37%)(0.24ml) 및 포름산 (98 내지 100%)(0.22ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에서 3시간 동안 교반하고, 실온까지 냉각하고, 물(20ml)에 붓고, pH를 4.0으로 조절한 후에, 층들을 분리하고, 수층을 CHCl_3 으로 2회 더 추출하였다. 수층에 CHCl_3 을 첨가하고, pH를 9.5로 조절하고(2*N* NaOH), 층들을 분리하고, 수층을 CHCl_3 로 2회 더 추출하였다. pH 9.5에서 조합된 유기 추출물을 건조하고(K_2CO_3), 증발시켜, 1.25g의 침전물을 수득하고, 이것을 90:9:1의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 시스템을 사용하여 실리카겔 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 1993년 10월자 미국특허 제 5,250,518 호에서 제공된 바와 같은 물리-화학적 상수를 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 11-*O*-메틸-아지트로마이신 0.40g 및 실시예 3에서 제공된 바와 같은 물리-화학적 상수를 갖는 12-*O*-메틸-아지트로마이신 0.52g을 수득하였다.

실시예 10

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-*O*-메틸-아지트로마이신

메탄올(30ml) 중에 11-*O*-메틸-아지트로마이신(1.5g)을 용해시키고, 0.25*N* 염산(50ml)을 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 정치하였다. 메탄올을 증발시키고, 반응 혼합물에 CDCl_3 (pH 1.9)를 첨가하고, 층들을 분리하고, 수층을 CDCl_3 로 2

회 더 추출하였다. 수용액을 알칼리화하여 pH 9.5로 하고, CDCl_3 로 추출하였다. pH 9.5에서 조합된 유기 추출물을 K_2CO_3 상에서 건조하고, 증발시켜, 0.95g의 표제생성물을 산출하고, 선택적으로 이를 90:9:0.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 용매 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여, 다음의 물리-화학적 상수를 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 표제생성물을 수득하였다:

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아, 90:9:0.5 Rf 0.382

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민, 100:100:20 Rf 0.594

IR (KBr) cm^{-1} : 3448, 2972, 2937, 1730, 1638, 1458, 1377, 1165, 1113, 1078, 1050.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.97 (H-13), 4.52 (H-1'), 3.76 (H-3), 3.70 (11-OCH₃), 3.59 (H-5), 3.54 (H-5'), 3.42 (H-11), 3.29 (H-2'), 2.68 (H-2), 2.70 (H-10), 2.58 (H-3'), 2.46 (H-9a), 2.35 (H-4), 2.29 /3'N(CH₃)₂/, 2.30 (9a-NCH₃), 2.11 (H-9b), 1.94 (H-14a), 1.89 (H-8), 1.70 (H-4'a), 1.66 (H-7a), 1.54 (H-7b), 1.52 (H-14b), 1.33 (6-CH₃), 1.30 (2-CH₃), 1.27 (H-4'b), 1.25 (5'-CH₃), 1.12 (12-CH₃), 1.10 (4-CH₃), 1.06 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.86 (14-CH₃).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 175.7 (C-1), 106.1 (C-1'), 94.7 (C-5), 74.2 (C-12), 78.1 (C-3), 86.0 (C-11), 77.1 (C-13), 72.8 (C-6), 70.2 (C-2'), 70.9 (C-9), 65.4 (C-3'), 62.9 (C-10), 62.0 (11-OCH₃), 44.1 (C-2), 42.5 (C-7), 35.3 (C-4), 39.9 /3'N(CH₃)₂/, 36.2 (9a-NCH₃), 28.0 (C-4'), 26.7 (C-8), 25.8 (6-CH₃), 20.9 (8-CH₃), 21.2 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 16.8 (12-CH₃), 15.6 (2-CH₃), 10.3 (14-CH₃), 7.7 (4-CH₃), 6.8 (10-CH₃).

실시예 11

3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-*O*-메틸-아지트로마이신 2'-*O*-아세테이트

CH_2Cl_2 (25ml) 중의 실시예 10으로부터의 3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-*O*-메틸-아지트로마이신 (0.89 g) 의 용액에, NaHCO_3 (0.52g) 및 아세트산 무수물(0.15ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하고, 하룻밤 동안 정치하고나서, 실시예 5에 기술된 바와 같은 CH_2Cl_2 에 의한 추출에 의해 분리하여, 0.65g의 백색 무정형 침전물을 수득하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아, 90:9:0.5 Rf 0.426

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민, 100:100:20 Rf 0.670

IR (KBr) cm^{-1} 3525, 3475, 2968, 2937, 1724, 1647, 1458, 1376, 1265, 1168, 1113, 1081, 1050.

실시예 12

3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-11-*O*-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-*O*-아세테이트

CH_2Cl_2 (20ml) 중의 실시예 11로부터의 3-테(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-11-*O*-메틸-아지트로마이신 2'-*O*-아세테이트(0.65g)의 용액에, 디메틸 숏폭사이드(0.94ml) 및 *N,N*-디메틸-아미

노프로필-에틸-카르보디이미드(1.16g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C까지 냉각하고나서, 교반 및 온도의 15°C에서의 유지 하에서 CH_2Cl_2 (5ml) 중의 피리디늄 트리플루오로아세테이트(1.15g)의 용액을 30분에 걸쳐서 점진적으로 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온까지 상승시키고, 4시간 더 교반하고나서, 생성물을 실시예 6에 기술된 방법에 따라서 단리하여, 0.6g의 표제생성물을 산출하였다.

TLC, 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아, 90:9:0.5 Rf 0.606

에틸 아세테이트-N-헥산-디에틸 아민, 100:100:20 Rf 0.861

실시예 13

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-11-*O*-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈

메탄올(40ml) 중의 실시예 12로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-11-*O*-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 2'-*O*-아세테이트(0.6g)의 용액을 실온에서 24시간 동안 정치하였다. 메탄올을 감압 하에서 증발시키고, 수득된 잔류물(0.53g)을 90:9:1.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 저압 크로마토그래피에 의해 정제하였다. Rf가 0.670인 조합된 추출물의 증발에 의해, 다음의 물리-화학적 상수를 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-11-*O*-메틸-아지트로마이신 3,6-헤미케탈 0.22g을 수득하였다:

IR (CDCl_3) cm^{-1} : 3471, 2975, 1715, 1638, 1458, 1382, 1196, 1117, 1049, 1013, 963.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.01 (H-13), 4.22 (H-1'), 3.80 (H-5), 3.50 (H-5'), 3.45 (11- OCH_3), 3.25 (H-2'), 2.63 (H-2), 2.49 (H-3'), 2.77 (H-9a), 2.29 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 2.20 (9a- NCH_3), 2.24 (H-9b), 2.09 (H-4), 1.85 (H-8), 1.83 (H-14a), 1.66 (H-4'a), 1.73 (H-14b), 1.36 (6- CH_3), 1.31 (2- CH_3), 1.26 (H-4'b), 1.21 (5'- CH_3), 1.25, (4- CH_3), 1.01 (10- CH_3), 1.03 (8- CH_3), 0.81 (14- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 177.0 (C-1), 106.2 (C-1'), 102.1 (C-3), 93.9 (C-5), 86.1 (C-11), 81.9 (C-6), 69.7 (C-2'), 64.9 (C-9), 65.8 (C-3'), 62.1 (C-10), 61.9 (11- OCH_3), 49.6 (C-2), 43.3 (C-7), 40.1 /3' $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ /, 28.1 (C-4'), 28.7 (C-8), 25.5 (6- CH_3), 20.9 (5'- CH_3), 14.0 (2- CH_3), 11.7 (14- CH_3), 12.3 (4- CH_3), 8.5 (10- CH_3).

실시예 14

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신

1989년 12월자 Djokic et al.의 미국특허 제 4,886,792 호의 실시예 3에 따라서, 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신을 제조하였다. 90:9:0.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 용매 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 분리에 의해, 다음의 물리-화학적 상수들을 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 생성물을 수득하였다:

TLC, 에틸 아세테이트-트리에틸 아민, 95:5 Rf 0.371

IR (KBr) cm^{-1} : 3438, 2973, 2938, 1713, 1655, 1459, 1378, 1350, 1260, 1172, 1113, 1078, 1044, 957.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.72 (H-13), 4.47 (H-1'), 3.78 (H-3), 3.58 (H-5), 3.56 (H-5'), 3.65 (H-11), 3.27 (H-2'), 2.66 (H-2), 2.74 (H-10), 2.52 (H-3'), 2.49 (H-9a), 2.28 (H-4), 2.26 /3'N(CH₃)₂/, 2.37 (9a-NCH₃), 2.06 (H-9b), 1.90 (H-14a), 1.90 (H-8), 1.67 (H-4'a), 1.62 (H-7a), 1.47 (H-7b), 1.53 (H-14b), 1.32 (6-CH₃), 1.30 (2-CH₃), 1.28 (H-4'b), 1.26 (5'-CH₃), 1.07 (12-CH₃), 1.06 (4-CH₃), 1.12 (10-CH₃), 0.92 (8-CH₃), 0.88 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 178.8 (C-1), 106.6 (C-1'), 94.7 (C-5), 72.9 (C-12), 79.2 (C-3), 75.5 (C-11), 77.1 (C-13), 74.0 (C-6), 70.3 (C-2'), 70.6 (C-9), 65.4 (C-3'), 62.2 (C-10), 44.2 (C-2), 41.7 (C-7), 35.6 (C-4), 39.9 /3'N(CH₃)₂/, 36.8 (9a-NCH₃), 27.7 (C-4'), 26.3 (C-8), 25.5 (6-CH₃), 20.8 (8-CH₃), 20.5 (C-14), 20.9 (5'-CH₃), 15.7 (12-CH₃), 15.8 (2-CH₃), 10.5 (14-CH₃), 7.5 (4-CH₃), 7.3 (10-CH₃).

실시예 15

3-데(2,6-디데옥시-3- C-메틸-3- O-메틸- α - L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 2'- O-아세테이트

CH₂Cl₂(150ml) 중의 실시예 14로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-α-L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신(10g)의 용액에, NaHCO₃(5.84g) 및 아세트산 무수물(1.68ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 하룻밤 동안 정치하고나서, 실시예 5에서 기술된 방법에 따라서 단리하여, 다음의 물리-화학적 상수들을 갖는 무정형 침전물 11.21g을 산출하였다:

TLC 에틸 아세테이트-트리에틸 아민, 95:5 Rf 0.547

IR (KBr) cm⁻¹: 3485, 2973, 2937, 1748, 1716, 1648, 1459, 1376, 1240, 1170, 1114, 1081, 1045, 956.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.71 (H-13), 4.79 (H-2'), 4.71 (H-1'), 3.84 (H-3), 3.61 (H-5), 3.50 (H-5'), 3.68 (H-11), 2.73 (H-10), 2.70 (H-2), 2.70 (H-3'), 2.48 (H-9a), 2.27 (H-4), 2.26 /3'N(CH₃)₂/, 2.36 (9a-NCH₃), 2.07 (COCH₃), 2.05 (H-9b), 1.90 (H-14a), 1.90 (H-8), 1.78 (H-4'a), 1.56 (H-7a), 1.24 (H-7b), 1.54 (H-14b), 1.23 (6-CH₃), 1.29 (2-CH₃), 1.32 (H-4'b), 1.24 (5'-CH₃), 1.11 (10-CH₃), 1.06 (12-CH₃), 0.90 (4-CH₃), 0.89 (8-CH₃), 0.88 (14-CH₃).

실시예 16

3-데(2,6-디데옥시-3- C-메틸-3- O-메틸- α - L-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신-3,6-헤미케탈 2'- O-아세테이트

CH₂Cl₂(100ml) 중의 실시예 15로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-C-메틸-3-O-메틸-α-L-리보헥소피라노실-옥시)-3-옥시-아지트로마이신 2'-O-아세테이트(5.6g)의 용액에, 디메틸 술폭사이드(12.34ml) 및 N,N-디메틸-아미노프로필-에틸-카르보디이미드(15.05g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃까지 냉각하고나서, 교반 및 15℃에서의 온도의 유지 하에서, CH₂Cl₂(30ml) 중의 피리디늄 트리플루오로아세테이트(15.04g)의 용액을 30분에 걸쳐서 서서히 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온까지 상승시키고, 4시간 동안 더 교반하고나서, 생성물을 실시예 6에서 기술된 방법에 따라서 단리하여, 5.26g의 표제생성물을 산출하였다.

TLC 에틸아세테이트-트리에틸 아민, 95:5 Rf 0.675

실시예 17

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈

메탄올(100ml) 중의 실시예 16으로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신-3,6-헤미케탈 2'-*O*-아세테이트(5.2g)의 용액을 실온에서 16시간 동안 정치하였다. 메탄올을 감압 하에서 증발시키고, 수득된 생성물을 90:9:1.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 저압 크로마토그래피에 의해 정제하였다. Rf가 0.480인 조합된 분획들을 증발시킴으로써, 다음의 물리-화학적 상수들을 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈을 수득하였다:

TLC 에틸 아세테이트-트리에틸 아민, 95:5 Rf 0.447

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3468, 2976, 1713, 1638, 1459, 1382, 1197, 1116, 1068, 1049, 1014, 963.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 4.94 (H-13), 4.21 (H-1'), 3.74 (H-5), 3.51 (H-5'), 3.23 (H-2'), 2.57 (H-2), 2.49 (H-3'), 2.23 /3N(CH₃)₂/, 2.06 (H-4), 1.74 (H-8), 1.67 (H-4'a), 1.39 (6-CH₃), 1.28 (2-CH₃), 1.25 (H-4'b), 1.22 (5'-CH₃), 1.23, (4-CH₃), 1.10 (10-CH₃), 1.04 (8-CH₃), 0.92 (14-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 176.9 (C-1), 106.1 (C-1'), 102.3 (C-3), 94.8 (C-5), 82.4 (C-6), 69.7 (C-2'), 68.5 (C-11), 66.4 (C-9), 65.3 (C-3'), 61.6 (C-10), 49.3 (C-2), 41.6 (C-7), 40.1 /3N(CH₃)₂/, 31.0 (C-8), 28.2 (C-4'), 26.4 (6-CH₃), 20.8 (5'-CH₃), 13.6 (2-CH₃), 12.6 (4-CH₃), 11.4 (14-CH₃).

FAB-MS m/z 589

실시예 18

3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신-3,6-헤미케탈 11,12-환형 카보네이트

에틸 아세테이트(30ml) 중의 실시예 17로부터의 3-데(2,6-디데옥시-3-*C*-메틸-3-*O*-메틸- α -*L*-리보헥소피라노실-옥시)-아지트로마이신 3,6-헤미케탈(1g)의 용액에, 에틸렌 카보네이트(0.5g) 및 칼륨 카보네이트(0.5g)를 첨가하였다. 반응 현탁액을 10시간 동안 환류 하에서 교반하고, 실온에서 16시간 동안 정치하고나서 여과하였다. 에틸 아세테이트를 포화된 NaCl 용액 및 물로 행구고, CaCl₂ 상에서 건조하고, 여과 및 증발하여, 1.05g의 유성 잔류물을 산출하였다.

90:9:0.5의 염화메틸렌-메탄올-농축암모니아 시스템을 사용하는 실리카겔 컬럼 상에서의 분리 후에, 다음의 물리-화학적 상수들을 갖는 크로마토그래피적으로 균질한 표제생성물을 수득하였다:

TLC 에틸 아세테이트-트리에틸 아민, 95:5 Rf 0.514

IR (CDCl₃) cm⁻¹: 3498, 2975, 2941, 1812, 1724, 1638, 1459, 1381, 1359, 1333, 1292, 1234, 1173, 1115, 1082, 1045, 1015, 966.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.03 (H-13), 4.61 (H-11), 4.23 (H-1'), 3.73 (H-5), 3.52 (H-5'), 3.25 (H-2'), 3.18 (H-9a), 2.90 (H-10), 2.54 (H-2), 2.50 (H-3'), 2.28 /3'N(CH₃)₂/, 2.10 (H-4), 2.07 (9a-NCH₃), 1.76 (H-7a), 1.95 (H-8), 1.86 (H-14a), 1.67 (H-4'a), 1.57 (H-9b), 1.55 (H-14b), 1.45 (12-CH₃), 1.37 (6-CH₃), 1.30 (2-CH₃), 1.28 (H-4'b), 1.23 (5'-CH₃), 1.24 (4-CH₃), 1.13 (H-7b), 1.18 (10-CH₃), 0.90 (8-CH₃), 0.92 (14-CH₃).

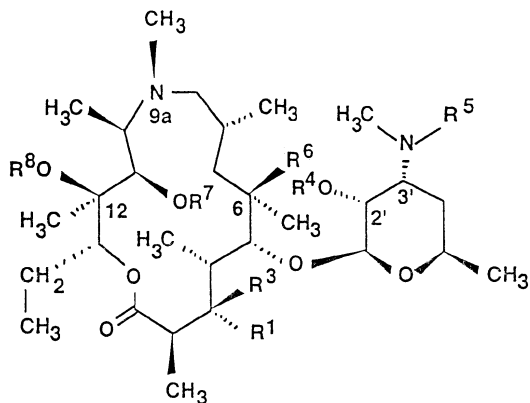
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 176.1 (C-1), 153.5 C=O carbonate), 106.1 (C-1'), 101.6 (C-3), 93.6 (C-5), 83.7 (C-12), 82.7 (C-6), 78.9 (C-11), 77.9 (C-13), 69.6 (C-2'), 69.4 (C-5'), 63.6 (C-9), 65.3 (C-3'), 60.1 (C-10), 49.9 (C-2), 46.6 (C-4), 41.8 (C-7), 40.0/3'N(CH₃)₂/, 33.4 (9a-CH₃), 28.0 (C-4'), 26.8 (C-8), 25.1 (6-CH₃), 22.3 (C-14), 20.8 (5'-CH₃), 19.4 (8-CH₃), 14.1 (12-CH₃), 13.9 (2-CH₃), 12.1 (4-CH₃), 12.9 (10-CH₃), 10.1 (14-CH₃).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염 :

[화학식 I]



[식중, R¹은 히드록실기를 나타내고,

R³는 각각 수소를 나타내거나 또는 R⁶와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁴는 각각 수소 또는 (C₁-C₄) 아실기를 나타내고,

R⁵는 메틸기를 나타내고,

R⁶는 각각 히드록실기를 나타내거나 또는 R³와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁷는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기를 나타내거나 또는 R⁸ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내고,

R⁸는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기를 나타내거나 또는 R⁷ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내며,

단, R³ 및 R⁴ 모두가 동시에 수소를 나타내는 때에는 R⁷ 및 R⁸ 모두는 동시에 수소를 나타낼 수 없음을 전제로 하는 것을 특징으로 한다].

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴ 는 아세틸이고 R⁵ 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^6 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R^3 및 R^8 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R^4 는 아세틸이고 R^5 및 R^7 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, R^1 및 R^6 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R^3 및 R^7 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R^4 는 아세틸이고 R^5 및 R^8 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기이고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 은 아세틸이고, R^5 는 메틸이고, R^7 및 R^8 은 서로 동일하며 수소를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기를 나타내고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 은 아세틸이고, R^5 및 R^7 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R^8 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기를 나타내고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 은 아세틸이고, R^5 및 R^8 은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R^7 은 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기를 나타내고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 , R^7 및 R^8 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R^5 는 메틸인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기를 나타내고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 및 R^8 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R^5 및 R^7 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, R^1 은 히드록실기를 나타내고, R^6 과 함께 R^3 은 에테르기를 나타내고, R^4 및 R^7 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R^5 및 R^8 은 서로 동일하며 메틸을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

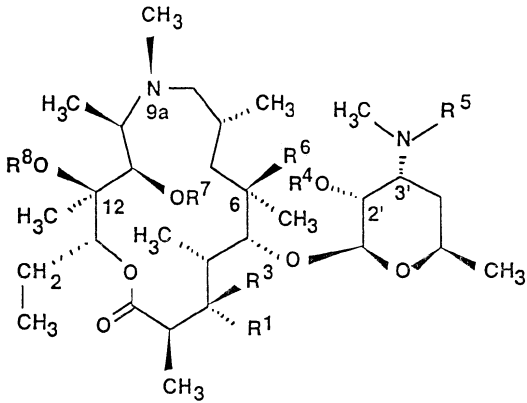
청구항 20.

제 1 항에 있어서, R¹ 은 히드록실기를 나타내고, R⁶ 과 함께 R³ 은 에테르기를 나타내고, R⁴ 는 수소이고, R⁵ 는 메틸이고, 탄소수 C-11/C-12 와 함께 R⁷ 및 R⁸ 환식(環式) 카보네이트를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기산 부가염 :

[화학식 I]



[식중, R¹은 히드록실기를 나타내고,

R³는 각각 수소를 나타내거나 또는 R⁶와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁴는 각각 수소 또는 (C₁-C₄) 아실기를 나타내고,

R⁵는 메틸기를 나타내고,

R⁶는 각각 히드록실기를 나타내거나 또는 R³와 함께 에테르기를 나타내고,

R⁷는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기를 나타내거나 또는 R⁸ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내고,

R⁸는 각각 수소, (C₁-C₁₂) 알킬기를 나타내거나 또는 R⁷ 및 C-11/C-12 탄소원자와 함께 환형 카보네이트를 나타내며,

단, R³ 및 R⁴ 모두가 동시에 수소를 나타내는 때에는 R⁷ 및 R⁸ 모두는 동시에 수소를 나타낼 수 없음을 전제로 한다] 의 제조방법에 있어서,

(II)

아지트로마이신, 그의 11-O-메틸- 및 12-O-메틸 유도체를, 희석 무기산으로 가수분해하여, 화학식 (I) 의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴, R⁷ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 는 메틸임], 또는 화학식 (I) 의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 메틸을 나타냄], 또는 화학식 (I) 의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶ 은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁷ 은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁵ 및 R⁸ 은 서로 동일하며 메틸을 나타냄] 을 수득하고, 이어서,

이를 메틸렌 염화물, 디클로로에탄, 아세톤, 피리딘, 에틸 아세테이트 및 테트라히드로푸란으로부터 선택된 반응에 비활성인 유기 용매 중에서, 탄소수 4 이하의 카르복실산의 염화물 또는 무수물로 2'-위치에서 히드록실기의 선택적 아실화를 수행하여, 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이며, R⁵는 메틸임], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁸은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이며, R⁵ 및 R⁷은 서로 동일하고 메틸임], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹ 및 R⁶은 서로 동일하며 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁷은 서로 동일하며 수소를 나타내고, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이며, R⁵ 및 R⁸은 서로 동일하고 메틸임]을 수득하고, 이어서,

이를 디메틸 술폭사이드 및 피리디늄 트리플루오르아세테이트의 존재하에, 상기 정의된 비활성 유기용매 중에, 10 °C 내지 실온의 온도에서, 변형된 모파트-피쯔너(Moffat-Pfitzner) 공정에 따라, 존스(Johes) 시약 또는 디이미드를 사용하여 C-3 위치에서 히드록실기의 산화를 수행하여,

화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이고, R⁵는 메틸이며, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타냄], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이고, R⁵ 및 R⁷은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁸은 수소임], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴는 (C¹-C⁴)아실기이고, R⁵ 및 R⁸은 서로 동일하며 메틸을 나타내고, R⁷은 수소임]을 수득하고, 이어서,

이를 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올로부터 선택된 저급 알코올 중에서, 실온에서 용매 분해에 의해 2'-위치에서 탈아실화 반응을 수행시켜, 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³ 및 R⁶은 에테르기를 나타내며, R⁴, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵는 메틸임], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵ 및 R⁷은 서로 동일하고 메틸을 나타냄], 또는 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴ 및 R⁷은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵ 및 R⁸은 서로 동일하고 메틸을 나타냄]을 수득하고, 다음에,

화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴, R⁷ 및 R⁸은 서로 동일하고 수소를 나타내며, R⁵는 메틸임]을 이어서 무기 또는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리에틸아민, 피리딘 및 트리부틸아민으로부터 선택된 유기 염기 존재하에, 상기 정의된 반응에 비활성인 용매 중에서, 에틸렌 카보네이트와 반응시켜, 화학식 (I)의 화합물 [식중, R¹은 히드록실기를 나타내고, R³은 R⁶과 함께 에테르기를 나타내며, R⁴는 수소이고, R⁵는 메틸이며, R⁷ 및 R⁸은 C-11/C-12 탄소 원자와 함께 환형 카보네이트를 나타냄]을 수득하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 22.

약학적으로 허용가능한 담체와 조합된 제 1 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 부가염의 평균적으로 유효한 양을 포함하는 인간 및 동물의 세균성 감염치료에 유용한 약학적 조성물.

청구항 23.

약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된 제 1 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 무기염 또는 유기염의 평균적으로 유효한 양을 동물에 투여하는 것을 포함하는 인간을 제외한 동물의 세균성 감염치료 방법.