

(12) **PATENTSKRIFT**

Patentdirektoratet

TAASTRUP

- 
- (51) Int.Cl<sup>6</sup>: C 07 H 17/08      A 61 K 31/70
- (21) Patentansøgning nr: PA 1985 01523
- (22) Indleveringsdag: 1985-04-03
- (24) Løbedag: 1985-04-03
- (41) Alm. tilgængelig: 1985-10-07
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: 1998-11-23
- (30) Prioritet: 1984-04-06 JP 68509/84
- (73) Patenthaver: TAISHO PHARMACEUTICAL CO. LTD., 24-1, Takata-3-chome, Toshima-ku, Tokyo, Japan
- (72) Opfinder: Yoshiaki Watanabe, 13-1-101, Ogawahigashicho-2-chome, Kodaira-shi, Japan  
Shigeo Morimoto, 121-9, Homuranakanobu, Yoshikawacho, Kitakatsushika-gun, Saitama-ken, Japan  
Masami Goi, 54-167, Sotakawa, Kisaimachi, Kitasaitama-gun, Saitama-ken, Japan  
Takashi Adachi, 1-5-205, Aoba-1-chome, Kuki-shi, Japan  
Jozi Nakagami, 37-15, Sakae-2-chome, Inamachi, Kitaadachi-gun, Saitama-ken, Japan  
Morihiro Mitsukuchi, 254-12, Minaminakano, Omiya-shi, Japan  
Toshifumi Asaka, 1-34-502 Nishiageo-Dainidanchi, Ageo-shi, Japan  
Tadashi Eguchi, 182, Miyaharacho-3-chome, Omiya-shi, Japan  
Kaoru Sota, 1158-11, Shimotomi, Tokorozawa-shi, Japan
- (74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard, Lehmann & Ree A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark
- 

(54) Benævnelse: Fremgangsmåde til selektiv methylering af erythromycin A-derivater

(57) Sammendrag:

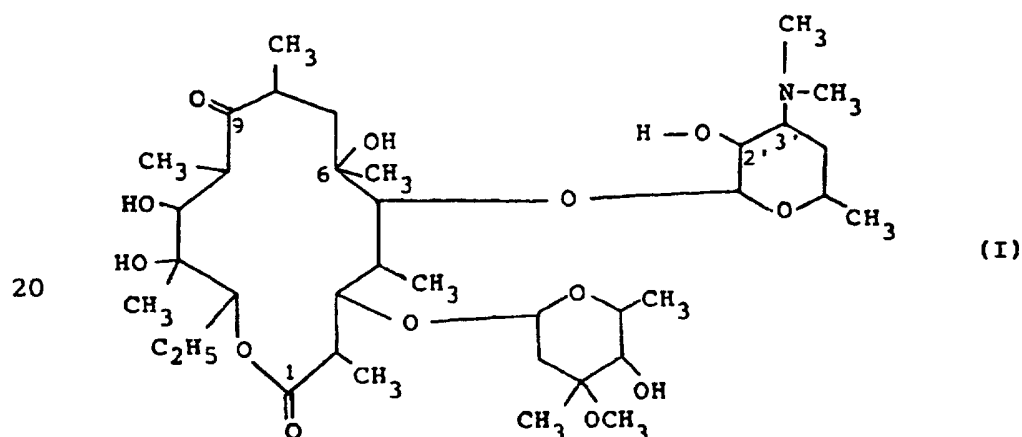
Fremgangsmåde til selektiv methylenring af 6-stillingen i et erythromycin A-derivat bestående af omdannelse af erythromycin A-derivatet til et erythromycin A 9-oxim-derivat og efterfulgt af omsætning af dette med et methylerende middel.

De fremstillede forbindelser er mellemprodukter og antibakterielle lægemidler.

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til selektiv methylering af en hydroxylgruppe ved 6-stillingen i erythromycin A-derivater.

6-O-methylerythromyciner er værdifulde som antibakterielle midler eller som mellemprodukter ved fremstillingen af antibakterielle midler. F.eks. er 6-O-methylerythromycin A ikke kun stabil under sure betingelser, men udviser også en stærk antibakteriel virkning, når den sammenlignes med erythromycin A. Specielt viser denne forbindelse en udmærket virkning til behandling af infektioner ved peroral administrering, og forbindelsen er derfor et værdifuldt antibakterielt middel.

Da erythromycin A imidlertid har mange hydroxylgrupper, hvilket fremgår af følgende formel I, er det vanskeligt at methylere kun en speciel hydroxylgruppe ved 6-stillingen selektivt.



Som tidligere anvendt fremgangsmåde til methylering af hydroxylgruppen ved 6-stillingen af erythromycin A kendes en metode til fremstilling af 6-O-methylerythromycin A-derivat, der består i omsætning af et erythromycin A-derivat, der er substitueret med benzyloxycarbonylgrupper ved et hydrogenatom i 2'-hydroxylgruppen og en methylgruppe ved 3'-dimethylaminogruppen, med et methylerende

25

middel i nærværelse af en base i et polært aprotisk opløsningsmiddel for at methyler hydroxylgruppen ved 6-stillingen (USA patentskrift nr. 4 331 803). Ved denne metode opnås imidlertid forskellige slags forbindelser, 5 der er methylerede ved hydroxylgrupper ud over 6-stillingen sammen med 6-O-methylformen, og der kræves derfor ved denne metode komplicerede oprensningemetoder af den ønskede 6-O-methylform, og udbyttet af 6-O-methylformen er ringe.

10 Ved den foreliggende opfindelse tilvejebringes en fremgangsmåde til selektiv methylering af en hydroxylgruppe ved 6-stillingen i et erythromycin A-derivat, der er ejendommelig ved, at et erythromycin A-derivat, som har almindelige substituentgrupper i stedet for hydrogenato- 15 met i 2'-hydroxylgruppen og/eller en methylgruppe i 3'-dimethylaminogruppen omdannes til et erythromycin A 9-oxim-derivat, og at det fremstillede erythromycin A 9-oxim-derivat omsættes med et methylerende middel.

Udtrykket "erythromycin A 9-oxim-derivat" betyder et erythromycin A-derivat, der ved 9-stillingen udviser den al- 20 mene formel



hvor R betegner et hydrogenatom eller en substituent som f.eks. en lavere alkylgruppe (f.eks. en methylgruppe, en 25 ethylgruppe, en n-propylgruppe eller en isopropylgruppe), en lavere alkenylgruppe (som f.eks. en allylgruppe), en arylsubstitueret methylgruppe (f.eks. en benzylgruppe, en p-methoxybenzylgruppe, en p-chlorbenzylgruppe, en m-chlorbenzylgruppe, en o-chlorbenzylgruppe, en 2,4-di- 30 chlorbenzylgruppe, en p-brombenzylgruppe, en m-nitrobenzylgruppe, en p-nitrobenzylgruppe, en benzhydrylgruppe, en tritylgruppe eller en 1-naphthylmethylgruppe), en substitueret oxyalkylgruppe (f.eks. en methoxymethylgruppe, en

- (2-methoxyethoxy)methylgruppe, en (2-ethoxyethoxy)methylgruppe, en (2-methylpropoxy)methylgruppe, en 2-chlorethoxymethylgruppe, en 2,2,2-trichlorethoxymethylgruppe, en 2-ethoxyethylgruppe, en benzyloxymethylgruppe eller en p-chlorphenoxyethylgruppe), en substitueret alkylgruppe (f.eks. en (1,3-dioxolan-2-yl)methylgruppe eller 3,3-dimethyl-2-oxobutylgruppe) eller en substitueret thiomethylgruppe (f.eks. en methylthiomethylgruppe, en ethylthiomethylgruppe eller en phenylthiomethylgruppe).
- 10 I en udførelsesform for den foreliggende opfindelse omdannes et erythromycin A-derivat til et erythromycin A 9-oxim-derivat med formlen (II), hvori R betegner et hydrogenatom, ved en velkendt metode (f.eks. som beskrevet i engelsk patentskrift nr. 1 100 504) eller ved metoden
- 15 beskrevet ovenfor. Det fremstillede erythromycin A 9-oximderivat med formlen (II), hvori R betegner hydrogenatom, omsættes med en forbindelse R'X (hvor R' betegner R bortset fra et hydrogenatom), eller erythromycin A omsættes med en O-substitueret hydroxylamin for at omdanne til erythromycin A 9-oxim-derivatet med formlen (II), hvori R er forskellig fra et hydrogenatom ved en kendt metode (f.eks. som beskrevet i USA patentskrift nr. 4 349 545) eller ved metoden lig med den ovenfor beskrevne. Eksempler på forbindelsen R'X er lavere alkylhalogenider (f.eks. methyliodid, ethyliodid, n-propyliodid eller isopropylbromid), lavere alkenylhalogenider (f.eks. allylbromid), arylsubstituerede methylhalogenider (f.eks. benzylchlorid, p-methoxybenzylchlorid, p-chlorbenzylchlorid, m-chlorbenzylchlorid, o-chlorbenzylchlorid, 2,4-dichlorbenzylchlorid, p-brombenzylbromid, m-nitrobenzylchlorid, p-nitrobenzylchlorid, benzhydrylchlorid, tritylchlorid eller 1-naphthylmethylchlorid), substituerede oxyalkylhalogenider [f.eks. methoxymethylchlorid, (2-methoxyethoxy)methylchlorid, (2-ethoxyethoxy)methylchlorid, (2-methylpropoxy)methylchlorid, 2-chlorethoxymethylchlorid,
- 20  
25  
30  
35

rid, 2,2,2-trichlorethoxymethylchlorid, 2-ethoxyethylchlorid, benzyloxymethylchlorid eller p-chlorphenoxyethylchlorid], substituerede alkylhalogenider [f.eks. (1,3-dioxolan-2-yl)methylchlorid eller 3,3-dimethyl-2-oxobutylchlorid], nitrilforbindelser (f.eks. bromacetonitril eller  $\beta$ -chlorpropionitril) eller substituerede thiomethylhalogenider (f.eks. methylthiomethylchlorid, ethylthiomethylchlorid eller phenylthiomethylchlorid).

Et erythromycin A 9-oxim-derivat opløses i et opløsningsmiddel, et methylerende middel og en base tilsættes, og blandingen omrøres ved -15 til 40 °C, fortrinsvis fra 0 °C til stuetemperatur, i 0,5 til 6 timer til opnåelse af et 6-O-methylerythromycin A 9-oxim-derivat. Idet man kontrollerer reaktionens fremadskriden ved hjælp af tyndtlagschromatografi eller væskechromatografi med stor hastighed udføres omsætningen, indtil tilstedeværelse af erythromycin A 9-oxim-derivatet knapt kan afsløres. For at opnå 6-O-methylerythromycin A 9-oxim-derivatet fremstillet på denne måde tilsættes efter reaktionens afslutning vand til reaktionsopløsningen. Krystallerne af 6-O-methylerythromycin A 9-oxim-derivat, der udfælder, frafiltreres. Alternativt ekstraheres reaktionsopløsningen med ikke-hydrofilt organisk opløsningsmiddel. Eventuelt udføres yderligere oprensning med silicagel-søjlechromatografi eller omkrystallisation.

Når der anvendes erythromycin A 9-oxim-derivatet med formlen (II), hvori R betegner et hydrogenatom, til methylering, fås der 6-O-methylerythromycin A 9-oxim-derivatet med formlen (II), hvori R betegner en methylgruppe.

Foretrukne anvendte opløsningsmidler ved methyleringen er polære aprotiske opløsningsmidler, som dimethylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid, en blanding bestående af to eller flere af disse opløsningsmid-

ler eller en blanding bestående af en af disse opløsningsmidler og f.eks. tetrahydrofuran eller 1,2-dimethoxyethan eller lignende. Foretrukne opløsningsmidler er en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1),  
5 en blanding af dimethylsulfoxid og 1,2-dimethoxyethan (1:1) eller N,N-dimethylformamid.

Eksempler på methylerende midler er methylhalogenider, som f.eks. methyliodid eller methylbromid; dimethylsulfat, methyl-p-toluensulfonat eller methylmethansulfonat.

10 Skønt 1,0 til 10 mol ækvivalenter af det methylerende middel kan anvendes pr. mol erythromycin A 9-oxim-derivat, er det sædvanligvis tilstrækkeligt at anvende 1,0 til 2,6 mol ækvivalenter af midlet.

Eksempler på basen er kaliumhydroxid, natriumhydrid eller  
15 kaliumhydrid. 1,0 til 1,7 mol ækvivalenter, fortrinsvis 1,0 til 1,2 mol ækvivalenter af basen kan anvendes pr. mol erythromycin A 9-oxim-derivat. Basen tilsættes ad en eller flere gange.

Tilstedeværelsen af O-methylgruppen ved 6-stillingen i 6-  
20 O-methylerythromycin A 9-oxim-derivatet kan afsløres ved den karakteristiske top i NMR spektret.

6-O-methylerythromycin A 9-oxim-derivater og erythromycin A 9-oxim-derivater kan eksistere i syn-formen, anti-formen eller som en blanding af syn- og anti-form.

25 Eksempler på substituenten i stedet for en methylgruppe ved 3'-dimethylaminogruppen i erythromycin A-derivatet, der anvendes som udgangsmateriale, er alkoxy-carbonylgrupper (f.eks. en methoxycarbonylgruppe, en ethoxycarbonylgruppe, en isopropoxycarbonylgruppe, en n-propoxycarbonylgruppe, en n-butyloxycarbonylgruppe, en isobutyloxycarbonylgruppe, en sec.-butyloxycarbonylgruppe, t-butyl-  
30 carbonylgruppe, en sec.-butyloxycarbonylgruppe, t-butyl-

oxycarbonylgruppe, en 2-ethylhexyloxycarbonylgruppe, en cyclohexyloxycarbonylgruppe eller en methyloxycarbonylgruppe), alkoxyalkoxycarbonylgrupper (f.eks. en methoxymethoxycarbonylgruppe, en ethoxymethoxycarbonylgruppe, en 5 2-methoxyethoxycarbonylgruppe, en 2-ethoxyethylcarbonylgruppe, en 2-ethoxyethoxycarbonylgruppe, en 2-butoxyethoxycarbonylgruppe eller en 2-methoxyethoxymethoxycarbonylgruppe), halogenalkoxycarbonylgrupper (f.eks. en 2-chlorethoxycarbonylgruppe, en 2-chlorethoxycarbonylgruppe eller en 2,2,2-trichlorethoxycarbonylgruppe), 10 umættede alkoxycarbonylgrupper (f.eks. en allyloxycarbonylgruppe, en propargyloxycarbonylgruppe, en 2-butenoxycarbonylgruppe eller en 3-methyl-2-butenoxycarbonylgruppe), substituerede benzyloxycarbonylgrupper (f.eks. en 15 benzyloxycarbonylgruppe, en p-methylbenzyloxycarbonylgruppe, en p-methoxybenzyloxycarbonylgruppe, en p-nitrobenzyloxycarbonylgruppe, en 2,4-dinitrobenzyloxycarbonylgruppe, en 3,5-dimethylbenzyloxycarbonylgruppe, en p-chlorbenzyloxycarbonylgruppe eller en p-brombenzyloxycarbonylgruppe) og substituerede phenoxycarbonylgrupper 20 (f.eks. en phenoxycarbonylgruppe, en p-nitrophenoxycarbonylgruppe, en o-nitrophenoxycarbonylgruppe, en 2,4-dinitrophenoxycarbonylgruppe, en p-methylphenoxycarbonylgruppe, en m-methylphenoxycarbonylgruppe, en o-bromphenoxycarbonylgruppe, en 3,5-dimethylphenoxycarbonylgruppe, en p-chlorphenoxycarbonylgruppe eller en 2-chlor-4-nitrophenoxycarbonylgruppe). Eksempler på substituentgruppen i stedet for et hydrogenatom ved 2'-hydroxylgruppen er carbonylgrupper som beskrevet ovenfor, acylgruppe, der sæd- 30 vanligvis anvendes inden for den organiske syntese (f.eks. lavere alkylmonocarbonylgrupper som en acetylgruppe, en propionylgruppe, en butyrylgruppe eller en isobutyrylgruppe; lavere alkenylmonocarbonylgrupper, som f.eks. en acryloxygruppe eller en methacryloxygruppe; lavere alkoxycarbonylalkylcarbonylgrupper, som f.eks. en 35 methoxycarbonylmethylcarbonylgruppe, en ethoxycarbonylme-

thylcarbonylgruppe eller en ethoxycarbonylethylcarbonyl-  
gruppe; acrylcarbonylgrupper, som f.eks. en benzoylgrup-  
pe, en p-methoxybenzoylgruppe, en 3,4,5-trimethoxybenzo-  
ylgruppe, en p-chlorbenzoylgruppe, en 2,4-dichlorbenzoyl-  
5 gruppe, en 3,5-dichlorbenzoylgruppe, en diphenylacetyl-  
gruppe, en 1-naphthalenacetylgruppe eller en 2-naphtha-  
lenacetylgruppe). Disse erythromycin A-derivater frem-  
stilles ved behandling af erythromycin A med et tilsva-  
rende carbonylchlorid, acylchlorid eller syreanhydrid ef-  
10 ter almindeligt anvendte metoder.

Som angivet ovenfor muliggør den foreliggende opfindelse  
at udføre selektiv methylering ved kun en hydroxylgruppe  
ved 6-stillingen i erythromycin A, der hidtil har været  
vanskeligt, og forbindelserne udgør hidtil ukendte anti-  
15 bakterielle midler eller mellemprodukter, som gør det mu-  
ligt at fremstille 6-O-methylerythromycin A, der er an-  
vendelige som antibakterielle midler. F.eks. kan et 6-O-  
methylerythromycin A 9-oxim-derivat underkastes de-oxime-  
rende behandling til opnåelse af et 6-O-methylerythro-  
20 mycin A-derivat på almindelig måde. Eventuelt kan den ud-  
føres for at fjerne substituentgrupper ved et hydrogen-  
atom i 2'-hydroxylgruppen og/eller en methylgruppe i  
3'-dimethylaminogruppen efterfulgt af N-methylering før  
eller efter ovennævnte de-oximering.

25 Opfindelsen beskrives nærmere i følgende eksempler og re-  
ferenceeksempler.

#### EKSEMPEL 1

#### Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-deme- thylerythromycin A 9-oxim

30 Til 300 ml tør methanol sættes 49,4 g 2'-O,3'-N-bis(benz-  
yloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A, 17,4 g hydroxyl-  
aminhydrochlorid og 18,73 imidazol, og blandingen omrør-

tes 3 dage ved stuetemperatur. Det meste af opløsningsmidlet afdampedes, remanensen udhældtes i 700 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og blandingen ekstraheredes to gange med 500 ml ethylacetat. Ethylacetatlagerne blev slået sammen, der vaskedes 3 gange med 300 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet inddampedes til opnåelse af en urenset forbindelse, der herefter omkrystalliseredes med en blanding af chloroform og petroleumsether, hvorved der opnåedes 34,67 g af titelforbindelsen med et smeltepunkt 149-151 °C

Elementaranalyse for  $C_{52}H_{78}N_2O_{17}$

Beregnet(%): C 62,26 H 7,84, N 2,79

Fundet (%) : C 61,92, H 7,58, N 2,72.

#### 15 EKSEMPEL 2

Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-nitrobenzyl)oxim]

I 30 ml acetone opløstes 5 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim, 0,94 g m-nitrobenzylchlorid og 0,362 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes 2 timer.

Opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 100 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og blandingen ekstraheredes 3 gange med 150 ml ethylacetat. De organiske opløsningsmiddellag blev slået sammen, der vaskedes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og den fremstillede urensede forbindelse rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ("Wako" gel C-200 fremstillet af Wako Junyaku Co., idet der anvendtes en blanding af benzen og

ethylacetat (3:1) som elueringsmiddel), hvorved 4,79 g af titelforbindelsen opnåedes, der ved omkrystallisation med en blanding af ethylacetat og n-hexan smeltede ved 108-110 °C.

5 På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-methyloxim] med smeltepunkt 118-121 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-ethyloxim] med smeltepunkt 112-114 °C;

10 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-isopropyloxim] med smeltepunkt 103-105 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-methoxybenzyl)oxim] med smeltepunkt 100-102 °C;

15 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-chlorbenzyl)oxim] med smeltepunkt 99-100 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(1-naphthylmethyl)oxim] med smeltepunkt 187-189 °C.

### EKSEMPEL-3

20 Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-brombenzyl)oxim]

I 80 ml acetone opløstes 20,0 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim, 6,0 g p-brombenzylbromid, og 1,23 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsættes, og blandingen omrørtes 2 timer ved stuetemperatur.

25 Oparbejdning som beskrevet i eksempel 2 gav den urensede forbindelse, der ved omkrystallisation med en blanding af diethylether og petroleumether gav 21,3 g af titelforbindelsen med et smeltepunkt 100-102 °C.

På samme måde opnåedes følgende forbindelser:

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(n-propyl)oxim] med smeltepunkt 109-111 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
5 9-[O-(p-chlorbenzyl)oxim] med smeltepunkt 127-130 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(2,4-dichlorbenzyl)oxim] med smeltepunkt 94,5-96 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(p-nitrobenzyl)oxim] med smeltepunkt 119-121 °C.

#### 10 EKSEMPEL 4

Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(methoxymethyl)oxim]

I 20 ml tetrahydrofuran opløstes 1 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim og 0,1 ml  
15 methylchlormethylether, 58 mg 50% natriumhydrid tilsættes, og blandingen omrørtes 15 minutter ved stuetemperatur.

Efter reaktionens afslutning fortyndedes blandingen med 100 ml ethylacetat, og 100 ml vand tilsættes. Det organiske lag fraskiltes, der vaskedes med en mættet vandig natriumbicarbonatopløsning og derefter med en vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet rensedes  
20 det fremstillede urensede produkt ved hjælp af silica-gel-søjlechromatografi ("Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (10:1 - 5:1) som elueringsmiddel, og omkrystallisation med en blanding af acetone og n-hexan gav 590 mg af titelforbindelsen som  
25 krystaller, der smeltede ved 101-104 °C.

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(methylthiomethyl)oxim] med smeltepunkt 101-104 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
5 9-[O-(2,2,2-trichlorethoxymethyl)oxim] med smeltepunkt  
108-111 °C;

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(benzyloxymethyl)oxim] med smeltepunkt 122-124 °C.

#### EKSEMPEL 5

#### 10 Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-deme- thylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

I 150 ml tør N,N-dimethylformamid opløstes 20,06 g 2'-  
O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-oxim og 3,37 g benzylchlorid, 1,25 g 60% natriumhydrid  
15 tilsattes, og blandingen omrørtes 1 time. Reaktionsopløs-  
ningen udhældtes i 600 ml mættet vandig natriumbicarbo-  
natopløsning. Blandingen ekstraheredes 1 gang med 300 ml  
ethylacetat og med 200 ml af samme opløsningsmiddel.  
Ethylacetatlaget vaskedes 3 gange med 300 ml mættet van-  
20 dig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vand-  
frit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og den  
fremstillede urensede forbindelse rensedes ved hjælp af  
silicagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af  
Merck Co., idet man anvendte en blanding af ethylacetat  
25 og n-hexan (1:21:1) som elueringsmiddel], hvorved 17,92 g  
af titelforbindelsen opnåedes, der herefter yderligere  
omkrystalliseredes med en blanding af ethylacetat og pe-  
troleumsether, smp. 105-107 °C.

På samme måde fremstilledes følgende forbindelser:

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-benzhydryloxim];

2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A  
9-[O-(2-methoxyethoxy)methyloxim] med smeltepunkt 99-104  
5 °C.

#### EKSEMPEL 6

Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-deme-  
thylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

I 60 ml N,N-dimethylformamid opløstes 13 g 2'-O,3'-N-bis-  
10 (benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim, 2,30  
g o-chlorbenzylchlorid, og 0,941 g 85% natriumhydroxid-  
pulver tilsattes under isafkøling, og blandingen omrørtes  
2 timer.

Efter reaktionens afslutning udhældtes blandingen i 400  
15 ml vand, og de udfældede krystaller frafiltreredes og va-  
skedes med vand. Krystallerne vaskedes yderligere med 100  
ml 10% vandig ethanolopløsning, og der tørredes til opnå-  
else af 14,02 g af titelforbindelsen i form af krystal-  
ler, der ved yderligere omkrystallisation med en blanding  
20 af ethylacetat og n-hexan smeltede ved 111-113 °C.

#### EKSEKPEL 7

Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-deme-  
thylerythromycin A 9-[O-trityloxim]

I 2 ml N,N-dimethylformamid opløstes 1,0 g 2'-O,3'-N-bis-  
25 (benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim, 1,0  
g tritylchlorid, og 1 ml triethylamin tilsattes, og blan-  
dingen omrørtes i 5 timer ved 80-100 °C. Efter reaktio-  
nens afslutning udhældtes blandingen i 300 ml vand, og  
der ekstraheredes med methylenchlorid. Methylenchloridla-  
30 get vaskedes med mættet vandig natriumchloridopløsning,

og der tørredes over vandfrit natriumsulfat. Efter af-  
dampning af opløsningsmidlet rensedes den urensede for-  
bindelse ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi  
["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af  
5 ethylacetat og n-hexan (1:2) som elueringsmiddel], hvor-  
ved der opnåedes 0,80 g af titelforbindelsen med smelte-  
punkt 126-128 °C.

#### EKSEMPEL 8

Fremstilling af 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-deme-  
10 thylerythromycin A 9-oxim (den anden oximisomer af for-  
bindelsen fremstillet i eksempel 1)

Den ved omkrystallisationen i eksempel 1 opnåede moderlud  
koncentreredes under reduceret tryk til tørhed, og rema-  
nensen påførtes en silicagel-søjle ["Wako" gel C-200,  
15 idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan  
(2:1) som elueringsmiddel]. Fraktionerne, der viste Rf-  
værdi 0,21 ved tyndtlags-chromatografianalyse [tyndtlags-  
plade silicagel 60 F<sub>254</sub>, fremstillet af Merck Co., idet der  
anvendtes en blanding af chloroform og methanol (20:1)  
20 som opløsningsmiddel til fremkaldning] opsamledes, og der  
koncentreredes til tørhed under reduceret tryk, hvorved  
der opnåedes 3,0 g af samme titelforbindelse som i eksem-  
pel 1.

Herefter indsamledes fraktioner, der viste Rf-værdi 0,12,  
25 og der koncentreredes til tørhed under reduceret tryk,  
hvorved der opnåedes 540 mg af titelforbindelsen i form  
af et hvidt skum, der smeltede ved 115-130 °C.

Det blev ved tyndtlags-chromatografi afsløret, at en del  
af denne forbindelse var isomeriseret til titelforbindel-  
30 sen fra eksempel 1 i chloroform eller ved opvarmning.  
Yderligere var det vanskeligt at rense forbindelsen ved

omkrystallisation, og denne forbindelse udviste intet klart smeltepunkt.

#### EKSEMPEL 9

Fremstilling af 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim] (den anden oximisomer af titelforbindelsen fra eksempel 5)

I 1,5 ml tør N,N-dimethylformamid opløstes 250 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim (den anden oximisomere af titelforbindelsen fra eksempel 1), fremstillet i eksempel 8, og 65 mg benzylchlorid, 25 mg 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og hele blandingen omrørtes under isafkøling i 2 timer. Blandingen udhældtes i 10 ml vand, der ekstraheredes med ethylacetat, vaskedes med mættet vandig natriumchloridopløsning og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Efter afdampning af opløsningsmidlet påførtes den urensede forbindelse en silicagel-søjle ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (6:1) som elueringsmiddel].

De fraktioner, der viste R<sub>f</sub>-værdi 0,57 ved tyndtlags-chromatografianalyse [tyndtlagsplade 60 F<sub>254</sub> fremstillet af Merck Co., idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (3:1) som opløsningsmiddel til fremkaldning], indsamledes, og der koncentreredes til tørhed, hvorved der opnåedes 50 mg af samme forbindelse som titelforbindelsen i eksempel 5.

Herefter indsamledes fraktioner, der viste R<sub>f</sub>-værdi 0,48, og der koncentreredes til tørhed under reduceret tryk, hvorved der opnåedes 150 mg af titelforbindelsen, der ved omkrystallisation med diethylether smeltede ved 144-147 °C.

Det blev afsløret ved tyndtlags-chromatografianalyse, at denne forbindelse ikke forandrede sig i chloroform eller ved opvarmning.

#### EKSEMPEL 10

5 Fremstilling af erythromycin A 9-[O-methyloxim]-2'-(3,4,5-trimethoxy)benzoat

I 200 ml acetone opløstes 2,6 g erythromycin A 9-[O-methyloxim], 1,72 g 3,4,5-trimethoxybenzoylchlorid, og der tilsattes 2,86 g natriumbicarbonat, hvorefter blandingen  
10 opvarmedes 11 timer med tilbagesvaling. Efter reaktionens afslutning afdampedes opløsningsmidlet under reduceret tryk. Remanensen tilsattes vand, og blandingen ekstrahe-  
redes med methylenchlorid. Det organiske lag vaskedes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes  
15 over vandfrit magnesiumsulfat.

Afdampning af opløsningsmidlet under reduceret tryk gav den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved sili-  
cagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af Merck Co., idet der anvendtes en blanding af chloroform og ace-  
20 tone (4:1) som elueringsmiddel], herved opnåedes 1,85 g af titelforbindelsen med smeltepunkt 127-130 °C.

#### EKSEMPEL 11

(1) Fremstilling af 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A

25 I 250 ml methylenchlorid opløstes 29 g N-demethylerythromycin A, og 27,8 ml triethylamin og 7,5 g benzyloxycarbonylchlorid tilsattes under isafkøling.

Blandingens omrørtes 5 timer ved 0-5 °C, og der koncentrer-  
redes til ca. 50 ml. Der tilsattes 800 ml vand, og de ud-  
30 fældede krystaller frafiltreredes, hvorved der opnåedes

20 g af titelforbindelsen, der herefter ved omkrystallisation med en blanding af ethylacetat og n-hexan smeltede ved 157-158 °C.

5 (2) Fremstilling af 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-oxim

Til 75 ml vandfrit methanol sættes 12,55 g 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A fremstillet ovenfor under punkt (1), herudover tilsættes 5,11 g hydroxylaminhydrochlorid og 5,5 g imidazol, og blandingen omrørtes 52  
10 timer ved stuetemperatur. Det meste af opløsningsmidlet afdampedes, remanensen udhældtes i 200 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og der ekstraheredes 3 gange med 350 ml ethylacetat.

Ethylacetatlagene blev slået sammen, der vaskedes to gan-  
15 ge med 300 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og den urensede fremstillede forbindelse rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, en blanding af ethylacetat og n-hexan  
20 (1:2-3:1) som elueringsmiddel], hvorved 8,6 g af titelforbindelsen opnåedes, der ved omkrystallisation med en blanding af ethylacetat og petroleumsether smeltede ved 169,5-170,5 °C.

EKSEMPEL 12

25 Fremstilling af 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

I 30 ml tør N,N-dimethylformamid opløstes 4,79 g 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-oxim, 1,4 g benzylchlorid og 0,92 g kaliumiodid, og 0,55 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsættes under isafkøling, hvorefter  
30 der omrørtes 2 timer ved stuetemperatur.

Blandingen behandledes som beskrevet i eksempel 6, idet den urensede forbindelse rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet man anvendte en blanding af benzen og acetone (40:1) som elueringsmiddel], herved opnåedes 4,55 g af titelforbindelsen, der ved omkrystallisation med isopropanol havde smeltepunktet 110-113 °C.

#### EKSEMPEL 13

##### 10 Fremstilling af 2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

Til 10 ml acetone sættes 1,14 g erythromycin A 9-[O-benzyloxim], 277 mg benzyloxycarbonylchlorid og 137 mg natriumbicarbonat, og blandingen omrørtes 3 timer ved stuetemperatur til opnåelse af fuldstændig omsætning. Efter reaktionens afslutning afdampedes acetonen, og remanensen ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakten vaskedes med en mættet vandig bicarbonatopløsning og herefter med mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, ethylacetat som elueringsmiddel], og der omkrystalliseredes med en blanding af diethylether og n-hexan, hvorved der opnåedes 1,093 g af titelforbindelsen med et smeltepunkt 155-157 °C.

##### 25 EKSEMPEL 14

##### Fremstilling af erythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

1,498 g erythromycin A 9-oxim, 354 mg o-chlorbenzylchlorid og 168 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 100 ml N,N-dimethylformamid omrørtes 1,5 timer ved stuetemperatur for at opnå fuldstændig omsætning.

- Herefter udhældtes blandingen i 500 ml isvand, og der ekstraheredes med ethylacetat. Ekstrakten vaskedes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, ethylacetat som elueringsmiddel], og der omkrystalliseredes med n-hexan, hvorved 1,562 g af titelforbindelsen opnåedes med smeltepunkt 114-117 °C.
- 10 Til en blanding af 5 g af den således fremstillede forbindelse og 5,77 g natriumbicarbonat i 8,5 ml dioxan sættes dråbevis 8,14 ml benzyloxycarbonylchlorid under omrøring ved 55-65 °C. Blandingen omrørtes 1 time ved 65 °C. Efter reaktionens afslutning tilsættes reaktionsblandingen 15 10 ml dichlormethan. Den fremstillede blanding filtreredes, og filtratet fortyndedes med 80 ml n-hexan, hvorved der opnåedes 5,92 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim] i form af krystaller. Forbindelsen var identisk med forbindelsen fremstillet i eksempel 6 ud fra smeltepunkt, IR og 20 NMR.

#### EKSEMPEL 15

##### Fremstilling af 2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

- 25 Til 15 ml acetone sættes 1,5 g erythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim], 438 mg benzyloxycarbonylchlorid og 216 mg natriumbicarbonat. Herefter behandledes blandingen som beskrevet i eksempel 13, de fremkomne krystaller omkrystalliseredes med en blanding af diethylether og n-hexan, 30 hvorved der opnåedes 1,248 g af titelforbindelsen med smeltepunkt 156-160 °C.

EKSEMPEL 16Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-methyloxim]

I 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 1,02 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-methyloxim]. Til opløsningen sættes 341 mg methyliodid og 100 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og blandingen omrørtes 2 timer ved stuetemperatur for at omsættes. Efter reaktionens afslutning tilsættes 100 ml mættet vandig natriumbicarbonatopløsning, og blandingen ekstraheredes med 100 ml ethylacetat og herefter med 50 ml af samme opløsning. Ethylacetatlaget vaskedes 3 gange med 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk, og den tilbageblevne remanens rensedes ved silica-gel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:1) anvendtes som opløsningsmiddel], hvorved der opnåedes 0,82 g af titelforbindingen i form af et hvidt skum.

Elementaranalyse for  $C_{54}H_{82}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 62,89, H 8,02, N 2,72

Fundet (%): C 62,48, H 7,93, N 2,65.

EKSEMPEL 17

25 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-ethyloxim]

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 og anvende 1,028 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-ethyloxim], 341 mg methyliodid og 100 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1), fremstilledes

1,05 g af den urensede forbindelse, der herefter ved omkrystallisation med en blanding af diethylether og n-hexan gav 0,85 g af titelforbindelsen i form af krystaller, der smeltede ved 105-108 °C.

5 Elementaranalyse for  $C_{55}H_{84}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 63,20, H 8,10, N 2,68

Fundet (%): C 63,23, H 7,84, N 2,72.

EKSEMPEL 18

10 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(n-propyl)oxim]

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 og anvende 1,042 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(n-propyl)oxim], 370 mg methyliodid og 100 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 12 ml af en blanding af 15 dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) til udførsel af omsætningen, fremstilledes der 1,13 g af den urensede forbindelse, der herefter ved rensning på samme silica-gel-søjle som i eksempel 16 gav 0,52 g af titelforbindelsen som et hvidt skum.

20 Elementaranalyse for  $C_{56}H_{86}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 63,49, H 8,18, N 2,65

Fundet (%): C 63,53, H 8,10, N 2,75.

EKSEMPEL 19

25 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-isopropyloxim]

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 og anvende 0,44 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-isopropyloxim], 144 mg methyliodid og

41,8 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 6 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) udførtes omsætningen. Oparbejdning på sædvanlig måde efterfulgt af rensning under anvendelse af silicagel-søjlechromatografi som i eksempel 16 gav 0,36 g af titelforbindelsen som et hvidt skum.

Elementaranalyse for  $C_{56}H_{86}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 63,49, H 8,18, N 2,65

Fundet (%): C 63,39, H 7,86, N 2,72.

#### 10 EKSEMPEL 20

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(methoxymethyl)oxim]

Til 10 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) sættes 1,0 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(methoxymethyl)oxim], 320 mg methyliodid og 95 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og blandingen omrørtes 45 minutter ved stuetemperatur for at omsættes. Oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 gav den urensede forbindelse, der herefter ved omkrystallisation med en blanding af acetone og n-hexan gav 705 mg af titelforbindelsen i form af krystaller, der smeltede ved 197-199 °C.

Elementaranalyse for  $C_{55}H_{84}N_2O_{18}$

Beregnet (%): C 62,25, H 7,98, N 2,64

25 Fundet (%): C 62,25, H 7,99, N 2,75.

EKSEMPEL 21Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(methylthiomethyl)-oxim]

- 5 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 og anvende 230 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(methylthiomethyl)oxim], 98 mg methyliodid og 20 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 4 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) for at opnå re-
- 10 aktion, og idet man arbejdede på almindelig måde, opnåedes der 230 mg af den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, methylenchlorid som elueringsmiddel], hvorved der opnåedes 98 mg af titelforbindelsen som et hvidt skum.
- 15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,23 (3H, -SCH<sub>3</sub>), 3,07 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>), 5,08 (2H, -OCH<sub>2</sub>S-).

EKSEMPEL 22Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

- 20 Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 og anvende 1,09 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim], 341 mg methyliodid og 99 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omsattes blandin-
- 25 gen. Oparbejdelse efterfulgt af rensning under anvendelse af silicagel-søjlechromatografi gav 830 mg af titelforbindelsen som et hvidt skum, der ved omkrystallisation med en blanding af diethylether og petroleumsether smeltede ved 154,5-156 °C.

Elementaranalyse for  $C_{60}H_{86}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 65,08, H 7,83, N 2,53

Fundet (%): C 64,76, H 7,83, N 2,53.

EKSEMPEL 23

5 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-methoxybenzyl)oxim]

5,6 g 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-methoxybenzyl)oxim], 1,7 g methyliodid og 995 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 60 ml af en blanding af  
10 dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omrørtes 3,5 timer for at omsættes. Oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 gav 6 g af den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og  
15 n-hexan (1:2) som elueringsmiddel], herved opnåedes 4,3 g af titelforbindelsen som et hvidt skum.

Elementaranalyse for  $C_{61}H_{88}N_2O_{18}$

Beregnet (%): C 64,41, H 7,80, N 2,46

Fundet (%): C 63,67, H 7,67, N 2,46.

20 EKSEMPEL 24

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-chlorbenzyl)oxim]

Til 100 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) sættes 8,3 g 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-chlorbenzyl)oxim],  
25 2,5 g methyliodid og 730 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og blandingen omrørtes 2 timer for at omsættes. Oparbejdelse som beskrevet i eksempel 16 gav den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved silicagel-søjlechromatografi

["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (50:1 - 25:1) som elueringsmiddel], herved opnåedes 7,5 g af titelforbindelsen som et hvidt skum.

Elementaranalyse for  $C_{60}H_{85}ClN_2O_{17}$

5 Beregnet (%): C 63,12, H 7,50, N 2,45

Fundet (%): C 62,96, H 7,40, N 2,49.

#### EKSEMPEL 25

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-chlorbenzyl)oxim]

- 10 1,12 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-chlorbenzyl)oxim], 320 mg methyliodid og 73 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omrørtes 2 timer ved stuetemperatur for at omsættes. Ved oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 opnåedes den urensede forbindelse, der herefter blev rensset med silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, methylenchlorid som elueringsmiddel] og gav 1,13 g af titelforbindelsen i form af krystaller, der smeltede ved 86-94 °C.

20 Elementaranalyse for  $C_{60}H_{85}ClN_2O_{17}$

Beregnet (%): C 63,12, H 7,50, N 2,45

Fundet (%): C 62,96, H 7,47, N 2,43.

#### EKSEMPEL 26

25 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

I 50 ml N,N-dimethylformamid opløstes 13 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim], 2,1 g methyliodid og 0,827 g

85% kaliumhydroxidpulver tilsattes under isafkøling, og blandingen omrørtes i 5 timer. Efter reaktionens afslutning udhældtes blandingen i 400 ml vand, de udfældede krystaller frafiltreredes, der vaskedes med 100 ml 10% vandig ethanolopløsning og tørredes. Den urensede opnåede forbindelse omkrystalliseredes med isopropanol, hvorved der opnåedes 10,27 g af titelforbindelsen i form af krystaller, der smeltede ved 191-193 °C.

Elementaranalyse for  $C_{60}H_{85}ClN_2O_{17}$

10 Beregnet (%): C 63,12, H 7,50, N 2,45  
Fundet (%): C 63,10, H 7,39, N 2,52.

#### EKSEMPEL 27

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-brombenzyl)oxim]

15 11,72 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-brombenzyl)oxim], 3,41 g methyliodid og 990 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 120 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omrørtes 1 time ved stuetemperatur for at omsættes. Ved oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 opnåedes den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:2) som elueringsmiddel], herved opnåedes 10,45 g af titelforbindelsen som et hvidt skum, der smeltede ved 98-103 °C.

Elementaranalyse for  $C_{60}H_{85}BrN_2O_{17}$

Beregnet (%): C 60,75, H 7,22, N 2,39  
Fundet (%): C 60,92, H 7,02, N 2,37.

EKSEMPEL 28Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2,4-dichlorbenzyl)-oxim]

- 5 Til 48 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) sættes 4,044 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2,4-dichlorbenzyl)-oxim], 1,33 g methylodid og 380 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og herefter omrørtes blandingen for at omsættes.
- 10 Omsætning i 45 timer efterfulgt af oparbejdning som beskrevet i eksempel 1 gav den urensede forbindelse, der herefter omkrystalliseredes med en blanding af diethylether og n-hexan, hvorved der opnåedes 3,5 g af titelforbindelsen som krystaller, der smeltede ved 180-181 °C.
- 15 Elementaranalyse for  $C_{60}H_{84}Cl_2N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 61,27, H 7,20, N 2,38

Fundet (%): C 61,34, H 7,04, N 2,45.

EKSEMPEL 29Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzhydryloxim]

- 20 940 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzhydryloxim] omsættes med 350 mg methylodid og 92 mg 85% kaliumhydroxid i 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) under omrøring i 1 time. Oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 gav den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:2) som elueringsmiddel], herved opnåedes 620 mg af titelforbindelsen.
- 25
- 30

EKSEMPEL 30Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-trityloxim]

Til 4 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) sættes 450 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-trityloxim], 123 mg methyliodid og 30 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og blandingen omrørtes 3 timer for at omsættes. Efter omsætningen oparbejdedes som beskrevet i eksempel 16, og herved opnåedes den urensede forbindelse, der derefter rensedes ved silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes methylenchlorid som elueringsmiddel], herved opnåedes 270 mg af titelforbindelsen.

EKSEMPEL 31

15 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

I 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 547 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim] og 1,37 g methyliodid, der tilsættes 34 mg 60% natriumhydrid, og blandingen omrørtes 1 time for at omsættes. Ved oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 opnåedes den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af Merck Co., idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:3) som elueringsmiddel], herved opnåedes 383 mg af titelforbindelsen.

Denne forbindelse var identisk med forbindelsen fremstillet i eksempel 22 med hensyn til smeltepunkt, IR og NMR.

EKSEMPEL 32Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

I 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 1,1 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim], 0,23 ml dimethylsulfat og 98 mg 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes 90 minutter for at omsættes. Oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 gav den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af Merck Co., idet der anvendtes methylenchlorid som elueringsmiddel], herved opnåedes 760 mg af samme forbindelse som i eksempel 26.

15 EKSEMPEL 33Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-nitrobenzyl)oxim]

I 20 ml N,N-dimethylformamid opløstes 2,97 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(m-nitrobenzyl)oxim], 0,444 g methyliodid og 0,132 g 95% natriumhydroxidpulver tilsattes under isafkøling, og blandingen omrørtes 1,5 timer under afkøling for at omsættes. Efter omsætningen tilsattes 70 ml ethylacetat, og den fremkomne blanding vaskedes 5 gange med 100 ml mættet vandig natriumchloridopløsning og tørredes over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet en blanding af benzen og ethylacetat (3:1) anvendtes som elueringsmiddel], herved opnåedes 2,023 g af titelforbindelsen som et hvidt skum.

EKSEMPEL 34Fremstilling af 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-nitrobenzyl)oxim]

Til 250 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) sættes 20,2 g 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(p-nitrobenzyl)oxim], 3,02 g methyliodid og 1,41 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsættes under afkøling, og blandingen omrøres 1,5 timer for at omsættes. Yderligere 2,52 g methyliodid og 0,586 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsættes, og blandingen omrøres 2 timer. Efter reaktionens afslutning oparbejdedes og rensedes som beskrevet i eksempel 33, hvorved der opnåedes 5,78 g af titelforbindelsen.

EKSEMPEL 35

15 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(1-naphthylmethyl)oxim]

I 20 ml N,N-dimethylformamid opløstes 4 g 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(1-naphthylmethyl)oxim], 0,745 g methyliodid og 0,254 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsættes under isafkøling, og blandingen omrøres 2 timer for at omsættes. Efter oparbejdning som beskrevet i eksempel 16 rensedes den fremstillede urensede forbindelse ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og benzen (3:10) som elueringsmiddel], herved opnåedes 2,21 g af titelforbindelsen, der ved omkrystallisation med isopropylether smeltede ved 193-195 °C.

Elementaranalyse for  $C_{66}H_{86}N_2O_{17}$

Beregnet (%): C 66,42, H 7,66, N 2,42

Fundet (%): C 66,56, H 7,67, N 2,48.

#### EKSEMPEL 36

5 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2-methoxyethoxymethyl)oxim]

I 94 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og 1,2-dimethoxyethan (1:1) opløstes 8,58 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2-methoxyethoxymethyl)oxim] og 5,38 g methyljodid, 1,04 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes 1 time. Yderligere 0,26 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes 1 time for at omsættes. Efter omsætningen oparbejdedes som beskrevet i eksempel 16, hvorved den urensede forbindelse opnåedes, der rensedes ved silicagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af Merck Co., idet der anvendtes en blanding af chloroform og acetone (20:1) som elueringsmiddel], herved opnåedes 6,15 g af titelforbindelsen som et hvidt skum, der smeltede ved 87-93 °C.

Elementaranalyse for  $C_{57}H_{88}N_2O_{19}$

Beregnet (%): C 61,94, H 8,02, N 2,53

Fundet (%): C 62,21, H 7,81, N 2,56.

EKSEMPEL 37

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2,2,2-trichlorethoxymethyl)oxim]

- 5 1,16 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(2,2,2-trichlorethoxymethyl)oxim], 342 mg methyliodid og 100 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 10 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omrørtes 1,5 timer ved stuetemperatur for at omsættes. Ved oparbejdning som beskrevet i eksempel 1 opnåedes den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (50:1-10:11) som elueringsmiddel], omkrystallisation med 15 en blanding af acetone og n-hexan gav 860 mg af titelforbindelsen i form af prismar, der smeltede ved 110-113 °C.

Elementaranalyse for  $C_{56}H_{83}Cl_3N_2O_{18}$

Beregnet (%): C 57,07, H 7,10, N 2,38

Fundet (%): C 57,32, H 6,82, N 2,41.

20 EKSEMPEL 38

Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(benzyloxymethyl)oxim]

- I 100 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 12,9 g 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(benzyloxymethyl)oxim], 3,92 g methyliodid og 1,14 g 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 40 minutter for at omsættes. Efter omsætningen oparbejdedes som beskrevet i eksempel 16, hvorved der opnåedes den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi

["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (100:1-12,5:1) som elueringsmiddel], omkrystallisation med en blanding af isopropylether og n-hexan gav 9,35 g af titelforbindelsen i form af krystaller, der smeltede ved 135-136 °C.

Elementaranalyse for  $C_{61}H_{88}N_2O_{18}$

Beregnet (%): C 64,42, H 7,80, N 2,46

Fundet (%): C 64,41, H 7,61, N 2,49.

#### EKSEMPEL 39

- 10 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim] (den anden oximisomer af titelforbindelsen fra eksempel 22)

I 1,2 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omsattes 130 mg 2'-O,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim] fremstillet i eksempel 9 (den anden oximisomer af titelforbindelsen fra eksempel 5), 26 mg methyljodid og 10 mg 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes som beskrevet i eksempel 16. Oparbejdning efterfulgt af oprensning under anvendelse af silicagel-søjlechromatografi ("Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:2) som elueringsmiddel] gav 102 mg af titelforbindelsen som et hvidt skum, der smeltede ved 94-99 °C.

#### EKSEMPEL 40

- 25 Fremstilling af 6-O-methylerythromycin A 9-[O-methyloxim]-2'-(3,4,5-trimethoxybenzoat)

I 6 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og 1,2-dimethoxyethan (1:1) opløstes 580 mg erythromycin A 9-[O-methyloxim]-2'-(3,4,5-trimethoxybenzoat), 136,8 mg methyljodid og 66 mg 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes,

og blandingen omrørtes 2 timer ved stuetemperatur for at omsættes. Efter omsætningen tilsattes 2 ml triethylamin, og blandingen ekstraheredes med ethylacetat. Ethylacetatlaget blev vasket med en mættet vandig natriumchloridopløsning, og der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat.

Opløsningsmidlet afdampedes under reduceret tryk, og den fremstillede urensede forbindelse rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi [Art. 7734 fremstillet af Merck Co., en blanding af chloroform og acetone (4:1) anvendtes som elueringsmiddel], herved opnåedes 260 mg af titelforbindelsen, der smeltede ved 131-133 °C.

#### EKSEMPEL 41

##### Fremstilling af 6-O-methyl-3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

I 3 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 335 mg 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim], 75 mg methyliodid og 29 mg 85% kaliumhydroxidpulver tilsattes, og blandingen omrørtes 1 time under isafkøling for at omsættes. Opbehandling som beskrevet i eksempel 16 gav den urensede forbindelse, der herefter rensedes ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af benzen og acetone (40:1) som elueringsmiddel], herved opnåedes 180 mg af titelforbindelsen, der smeltede ved 109-114 °C.

Ved yderligere fremkaldning af søjlen opnåedes ved chromatografi 100 mg 3'-N-benzyloxycarbonyl-N-demethylerythromycin A 9-[O-benzyloxim], der er udgangsmaterialet.

EKSEMPEL 42Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-benzyloxim]

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 16 under anvendelse af 487 mg 2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-benzyloxim], 78,1 mg methyliodid og 30,8 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 5 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) omsattes reaktionen. Oparbejdning efterfulgt af rensning under anvendelse af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet ethylacetat anvendtes som elueringsmiddel] gav 405 mg af titelforbindelsen i form af et hvidt skum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,99 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>).

EKSEMPEL 43

15 Fremstilling af 6-O-methyl-2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim]

Ved at arbejde som beskrevet i eksempel 42 og anvende 1,008 g 2'-O-benzyloxycarbonylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim], 185 mg methyliodid og 84 mg 85% kaliumhydroxidpulver i 10 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) for at omsætte efterfulgt af oprensning fremstilledes 855 mg af titelforbindelsen som et hvidt skum.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,98 (3H, 6-OCH<sub>3</sub>).

EKSEMPEL 44Fremstilling af 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-methyloxim]

I 12 ml af en blanding af dimethylsulfoxid og tetrahydrofuran (1:1) opløstes 1,0 g 2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-oxim, herefter tilsattes 355 mg methyliodid og 145 mg 85% kaliumhydroxidpulver, og blandingen omrørtes 2 timer ved stuetemperatur for at omsættes. Efter oparbejdning på almindelig måde og rensning ved hjælp af silicagel-søjlechromatografi ["Wako" gel C-200, idet der anvendtes en blanding af ethylacetat og n-hexan (1:1) som elueringsmiddel] opnåedes 0,8 g af telforbindelsen. Denne forbindelse var identisk med forbindelsen fremstillet i eksempel 16 med hensyn til IR og NMR.

REFERENCEEKSEMPEL

I en opløsning af 11,4 g 6-O-methyl-2'-0,3'-N-bis(benzyloxycarbonyl)-N-demethylerythromycin A 9-[O-(o-chlorbenzyl)oxim] i 45 ml methanol anbragtes 2,85 g 10% palladiumcarbon, 6 ml myresyre og 1 g natriumformiat, og blandingen omrørtes 5 timer ved stuetemperatur. Efter omsætningen frafiltreredes katalysatoren. Filtratet tilsattes vand, og den fremstillede opløsnings pH indstilledes til ca. 10 med vandig natriumhydroxidopløsning. De fremkomne krystaller frafiltreredes, vaskedes med vand, tørredes og omkrystalliseredes med ethanol, hvorved opnåedes 5,6 g 6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-oxim, der smeltede ved 247-249 °C.

Elementaranalyse for  $C_{37}H_{68}N_2O_{13}$

Beregnet (%): C 59,34, H 9,15, N 3,74  
Fundet (%): C 59,35, H 8,87, N 3,78.

I en blanding af 12 ml ethanol og 12 ml vand opløstes 2 g 6-O-methyl-N-demethylerythromycin A 9-oxim og 2,25 g natriumhydrogensulfit, og opløsningen opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Efter omsætningen udhældtes reaktionsopløsningen i vand, og opløsningens pH indstilledes til ca. 10 med vandig natriumcarbonatopløsning. Blandingen ekstraheredes med dichlormethan, og dichlormethanlaget vaskedes med vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, koncentreredes under reduceret tryk og omkrystalliseredes med en blanding af chloroform og diethylether, hvorved opnåedes 1,22 g 6-O-methyl-N-demethylerythromycin A med smeltepunkt 217-219 °C.

I en opløsning af 0,4 g 6-O-methyl-N-demethylerythromycin A i 50 ml methanol anbragtes 0,2 g 5% palladiumcarbon og 0,4 ml 37% vandig formaldehydopløsning, og blandingen omrørtes 5 timer under en hydrogenatmosfære ved stuetemperatur. Efter omsætningen frafiltreredes katalysatoren, og filtratet koncentreredes under reduceret tryk. Remanensen tilsattes 50 ml vand, opløsningens pH indstilledes til ca. 10-10,3 med fortyndet vandig natriumhydroxidopløsning, og opløsningen ekstraheredes med dichlormethan. Dichlormethanlaget vaskedes med vand, der tørredes over vandfrit magnesiumsulfat og koncentreredes. De fremkomne krystaller omkrystalliseredes med ethanol, hvorved opnåedes 0,37 g 6-O-methylerythromycin A.

**PATENTKRAV:**

1. Fremgangsmåde til selektiv methylering af en hydroxyl-  
gruppe i 6-stillingen i et erythromycin A-derivat,  
5 k e n d e t e g n e t ved, at man omdanner et erythromy-  
cin A-derivatet, som har almindelige substituentgrupper i  
stedet for hydrogenatomet i 2'-hydroxylgruppen og/eller  
en methylgruppe i 3'-demethylaminogruppen, til et ery-  
thromycin A 9-oxim-derivat, og at man omsætter det frem-  
10 stillede erythromycin A 9-oximderivat med et methylerende  
middel.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
ved, at methyleringen udføres i et opløsningsmiddel i  
nærværelse af en base.
- 15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t  
ved, at det methylerende middel er methyliodid, methyl-  
bromid, methylchlorid, dimethylsulfat, methyl-p-toluen-  
sulfonat eller methylmethansulfonat.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t  
20 ved, at opløsningsmidlet er et polært aprotisk opløs-  
ningsmiddel.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t  
ved, at det polære aprotiske opløsningsmiddel er dime-  
thylsulfoxid, N,N-dimethylformamid, hexamethylphosphor-  
25 triamid, en blanding bestående af to eller flere af disse  
opløsningsmidler eller en blanding bestående af en af  
disse opløsningsmidler og tetrahydrofuran eller 1,2-dime-  
thoxyethan.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t  
30 ved, at basen er kaliumhydroxid, natriumhydroxid, natri-  
umhydrid eller kaliumhydrid, og at der anvendes 1,0 til

1,7 mol ækvivalenter af basen pr. mol erythromycin A  
9-oximderivat.