

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 144 283

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 85 04 12 /P. 252904/

Pierwszeństwo: 84 04 13 Stany Zjedno-
czone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 12 17

Opis patentowy opublikowano: 88 07 30

CAPIELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07H 17/08

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork /Stany Zjednoczone Ameryki/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH HOMOERYTROMYCYNY A

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych homoerytromycyny A, mających działanie przeciwbakteryjne, a zatem użytecznych w leczeniu zakażeń bakteryjnych u ssaków. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi dobrze znanego antybiotyku makrolidowego, a mianowicie erytromycyny A o wzorze 1. W związkach wytwarzanych sposobem według wynalazku 14-członowy pierścień laktonowy jest jednak poszerzony poprzez wprowadzenie atomu azotu między pozycje 9 i 10 we wzorze 1, a ponadto grupa 4"- α -hydroksylowa jest zastąpiona podstawnikiem związanym z pozycją 4" poprzez atom azotu /jak np. w przypadku I-rzędowej grupy aminowej/. Tak więc związki wytwarzane sposobem według wynalazku są pochodnymi związku o wzorze 2 zwanego tu 9a-aza-9a-homoerytromycyną A. Lokant 9a stosowany jest dla oznaczenia pozycji dodatkowego członu w pierścieniu laktonowym.

Pochodne 9a-aza-9a-homoerytromycyny A ujawniono w brytyjskim opisie patentowym nr 2 094 293 i opisie patentowym St. Zj. Ameryki nr 4 328 334, w których nazwano je pochodnymi 11-aza-10-dez keto-10-dihydroerytromycyny A. Przeciwbakteryjne pochodne 4"-dezoksy"-aminoerytromycyny A i 4"-dezoksy-4"-acyloaminoerytromycyny A znane są z opisów patentowych St. Zj. Ameryki nr nr 4 150 220 i 4 180 654.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^2 i R^3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę aminową, grupę o ogólnym wzorze $NH-CO-R^5$ lub grupę o ogólnym wzorze $NH-SO_2-R^6$, w których te wzorach R^5 oznacza grupę C_1-C_8 -alkilową, grupę o ogólnym wzorze $-CH_2/\square-Ar^1$, w którym Ar^1 oznacza grupę tienylową, furylową, izoksazolilową, pirydylową, pirazynylową lub pirymidylową, a n oznacza zero lub 1, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 4, w którym X^1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu albo grupę hydroksylową, aminową, nitrową, trójfluorometylową, C_1-C_3 -alkilową lub C_1-C_3 -alkoksylową, a m oznacza zero, 1, 2 lub 3, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 5, w którym X^2 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 6, w którym X^2 ma wyżej podane znaczenie,

zaś R^6 oznacza grupę tienylową, grupę furylową lub grupę o ogólnym wzorze 7, w którym X^3 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, przy czym jeden z podstawników R^2 i R^3 zawsze oznacza atom wodoru, a przy tym tylko jeden z podstawników R^2 i R^3 może oznaczać atom wodoru, a także farmakologicznie dopuszczalne addycyjne sole związków o wzorze 3 z kwasami.

Pierwszą korzystną grupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, zaś albo R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, albo R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru. Drugą korzystną grupę stanowią związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, a R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę o wzorze $NH-CO-R^5$, w którym R^5 oznacza grupę o wzorze 4, w którym m i X^1 mają wyżej podane znaczenie. Trzecią korzystną grupę stanowią związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę o wzorze $NH-SO_2-R^6$, w którym R^6 oznacza grupę o wzorze 7, w którym X^3 ma wyżej podane znaczenie.

Korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 9-dezoketo-9a-metylo-4"-dezoksy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A /związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru/ oraz 9-dezoketo-9a-metylo-4"-dezoksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A /związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową/.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze 10, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się przy użyciu środka zdolnego do zredukowania amidu do aminy, wytwarzając związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, po czym ewentualnie zabezpiecza się grupą zabezpieczającą ten z podstawników R^2 i R^3 , który oznacza grupę aminową, prowadzi się metylowanie przy atomie azotu w pozycji 9a za pomocą nadmiaru formaldehydu i kwasu mrówkowego i odszczepia się grupę zabezpieczającą z podstawnika R^2 lub R^3 oraz acyluje się ten z podstawników R^2 i R^3 , który oznacza grupę aminową za pomocą zaktywowanej pochodnej kwasu o wzorze $R^5-CO-OH$ lub R^6-SO_2-OH , w których to wzorach R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

Sposób według wynalazku i wytwarzanie związków wyjściowych do wytwarzania związków wyjściowych stosowanych w sposobie według wynalazku ilustruje schemat, na którym związkiem wyjściowym jest pochodna 4"-dezoksy-4" aminoerytromycyna A o ogólnym wzorze 8, /którego budowę przedstawiono na schemacie częściowym wzorem 3'/.

We wzorze 8 albo R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, albo R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru. Proces przedstawiony na schemacie prowadzi do wytworzenia związków o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru, zaś albo R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, albo R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru /wzór częściowy 3'/ lub związków o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, zaś albo R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, albo R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru /wzór częściowy 3'/.

W pierwszym etapie procesu ilustrowanego schematem związek o wzorze 8 /wzór 8' na schemacie/ przeprowadza się w oksym o wzorze 9/ wzór częściowy/. Realizuje się to zazwyczaj działając na związek o wzorze 8 nadmiarem hydroksyloaminy lub jej addycyjnej soli z kwasem /np. chlorowodorku/, w roztworze pirydynowym, w temperaturze 20-60°C. Reakcja trwa do zakończenia zwykle kilka godzin, np. około 15-50 godzin, po czym produkt wyodrębnia się przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wodą i wyekstrahowanie produktu lotnym, nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak eter lub octan etylu. Produkt uzyskuje się przez wysuszenie rozpuszczalnika i odparowanie go pod zmniejszonym ciśnieniem.

W drugim etapie procesu przedstawionego na schemacie oksym o wzorze 9 poddaje się przegrupowaniu Beckmanna otrzymując 9-aza-9a-homoamid z powiększonym pierścieniem o wzorze 10 /wzór 10' na schemacie/. Reakcję powiększania pierścienia prowadzi się wygodnie działając na oksyn o wzorze 9 nadmiarem chlorku 4-toluenosulfonylu w obecności zasady, w temperaturze zbliżonej do pokojowej. Zgodnie z jedną z metod, oksym dodaje się do wodnego roztworu acetonu zawierającego wodorowęglan sodowy, po czym, utrzymując pH około 3 przez dodanie roztworu NaOH, dodaje się chlorek 4-toluenosulfonylu. Alternatywnie, przegrupowanie można prowadzić w nie mieszającym się z wodą rozpuszczalniku organicznym, takim jak chloroform. W tym przypadku do oksymu i chlorku 4-toluenosulfonylu dodaje się niewielki nadmiar III-rz. aminy. Przegrupowanie zachodzi w temperaturze pokojowej dosyć gwałtownie i w praktyce realizuje się je bez chłodzenia z zewnątrz. W tych warunkach reakcja dobiega końca zazwyczaj w ciągu 1-2 godzin. Gdy stosuje się wodny roztwór acetonu jako rozpuszczalnik, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą i produkt ekstrahuje lotnym, nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, utrzymując odczyn zasadowy, po czym odparowuje się rozpuszczalnik. Gdy przegrupowanie Beckmanna prowadzi się w nie mieszającym się z wodą rozpuszczalniku organicznym, produkt ekstrahuje się wodą, utrzymując odczyn kwasowy. Ekstrakt wodny alkalizuje się i produkt ekstrahuje lotnym, nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym. Rozpuszczalnik ten suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując żądany 9a-aza-9a-homoamid o wzorze 10.

Jak podano powyżej, związki o wzorze 3, w których R^1 oznacza atom wodoru, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z nich oznacza grupę aminową, wytwarza się redukując ugrupowanie 9,9a-amidowe w związku o wzorze 10. Można to zrealizować z użyciem różnych środków zdolnych do zredukowania amidu do aminy, przy czym w sposobie według wynalazku szczególnie korzystnym środkiem redukującym jest borowodorek sodowy. Roztwór wyjściowego amidu w niższym alkanolu, np. w metanolu, poddaje się działaniu nadmiaru stałego borowodorku sodowego, w temperaturze 0-30°C, zazwyczaj w temperaturze zbliżonej do pokojowej. W temperaturze pokojowej reakcja przebiega bez zakłóceń i szybko, dobiegając zwykle końca w ciągu 1-2 godzin. Mieszaninę reakcyjną można następnie rozcieńczyć wodą i lotnym nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, np. octanem etylu. Wartość pH zwiększa się do 10 i po oddzieleniu warstwy organicznej suszy się ją i odparowuje, otrzymując żądany związek o wzorze 3'.

Związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z nich oznacza grupę aminową /związek 3"/, można wytworzyć metylując atom azotu w pozycji 9a w odpowiednim związku o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru /związek 3'/. Przed metylowaniem korzystne jest jednak zabezpieczenie grupy aminowej w pozycji C-4", jako że i ona jest podatna na zmetylowanie. Tak więc korzystny sposób przeprowadzania związku o wzorze 3' w związek o wzorze 3" obejmuje zabezpieczenie grupy C-4"-aminowej, a następnie metylowanie przy 9a-N i odszczepianie grupy zabezpieczającej przy C-4".

Dla zabezpieczenia I-rzędowej grupy aminowej przy C-4" można stosować wiele różnych grup zabezpieczających, przy czym szczególnie korzystne są grupa benzylokarbonylowa i 4-nitrobenzyloksykarbonylowa. Grupy te przyłącza się i odszczepia przy C-4" znanymi sposobami. Przykładowo, na związek o wzorze 3' działa się niewielkim nadmiarem chlorku benzyloksykarbonylu lub chlorku 4-nitrobenzyloksykarbonylu w obecności III-rz. aminy, takiej jak pirydyna lub trójetyloamina, w temperaturze pokojowej, w obojętnym w środowisku reakcji rozpuszczalniku organicznym. Reakcja zachodzi dosyć gwałtownie i dobiega końca zwykle w ciągu 1 godziny. W przypadku stosowania rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą, produkt, można wyodrębnić przez rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej wodą i ekstrakcję nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym przy odczynie zasadowym /np. pH 10/. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się produkt.

Metylowanie związku o wzorze 3' z zabezpieczoną grupą aminową przy C-4" można wygodnie prowadzić stosując nadmiar formaldehydu i kwasu mrówkowego w obojętnym w środowisku reakcji rozpuszczalniku organicznym, takim jak chloroform. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze 60-100°C i dobiega ona końca na ogół w ciągu kilku, np. 2-6 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną chłodzi się i związek o wzorze 3" z zabezpieczoną grupą aminową przy C-4" wyodrębnia się tak samo jak odpowiedni związek o wzorze 3'.

Zabezpieczającą grupę benzyloksykarbonylową lub 4-nitrobenzyloksykarbonylową można odszczepić z grupy C-4"-aminowej drogą hydrogenolizy w lodowatym kwasie octowym, z użyciem palladu na węglu jako katalizatora, znanym sposobem. Reakcję prowadzi się zwykle w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem wodoru 93,1-981 kPa. Dobiega ona końca zwykle w ciągu kilku, np. 4-10 godzin. Katalizator odsącza się i roztwór w kwasie octowym rozdziela między wodę i nie mieszający się wodą, lotny rozpuszczalnik organiczny, taki jak octan etylu, przy pH-8-10. Warstwę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje, otrzymując żądany związek o wzorze 3".

Związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z nich oznacza grupę o wzorze $NH-CO-R^5$ lub $NH-SO_2-R^6$, można wytworzyć z odpowiedniego związku o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z nich oznacza grupę aminową. Proces ten polega zatem na acylowaniu aminowej grupy R^2 lub R^3 , z wytworzeniem zacylowanej grupy aminowej $NH-CO-R^5$ lub $NH-SO_2-R^6$.

Acylowanie aminowej grupy R^2 lub R^3 można przeprowadzić znanym sposobem. Przykładowo, na odpowiedni związek o wzorze 3, w którym R^2 lub R^3 oznacza grupę aminową, można działać zaktywowaną pochodną kwasu o wzorze $R^5-CO-OH$ lub R^6-SO_2-OH , taką jak chlorek kwasowy. Reakcję prowadzi się zazwyczaj kontaktując związek o wzorze 3 z 1 równoważnikiem molowym lub niewielkim nadmiarem /np. z 1,0-1,3 równoważnika molowego/ zaktywowanej pochodnej kwasu o wzorze $R^5-CO-OH$ lub R^6-SO_2-OH , w obojętnym w środowisku reakcji rozpuszczalniku, w temperaturze 0,40°C, korzystnie 20-25°C. Typowymi odpowiednimi rozpuszczalnikami są chlorowane węglowodory, takie jak dwuchlorometan i chloroform, stery o małej masie cząsteczkowej, takie jak eter etylowy, tetrahydrofuran i dioksan, ketony o małej masie cząsteczkowej, takie jak aceton i keton metylowoizobutylový, estry o małej masie cząsteczkowej, takie jak octan etylu oraz ich mieszaniny. Ponadto w przypadku stosowania chlorku kwasowego jako zaktywowanej pochodnej często wygodne jest dodawanie 1 równoważnika molowego akceptora kwasu, takiego jak trójetyloamina, pirydyna lub N,N-dwumetyloanilina. Reakcja zachodzi dosyć gwałtownie i zwykle dobiega końca w ciągu krótkiego okresu czasu, np. w ciągu 0,5-24 godzin. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną rozdziela się zazwyczaj między nie mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny i wodę przy pH 2-4. Warstwę organiczną oddziela się i odrzuca, a pH warstwy wodnej podnosi z 6,5 do 10. Produkt edsktrahuje się lotnym, nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem organicznym, który następnie suszy się i odparowuje, otrzymując zacylowany związek o wzorze 3, w którym R^2 lub R^3 oznacza grupę $NH-CO-R^5$ lub $NH-SO_2-R^6$.

Alternatywnie, w celu zacylowania grupy aminowej R^2 i R^3 , kwas o wzorze $R^5-CO-OH$ aktywuje się przeprowadzając go w mieszaninę bezwodnik. W tym przypadku sól kwasu karboksylowego o wzorze $R^5-CO-OH$ poddaje się reakcji z 1 równoważnikiem chloromrówczanu niższego alkilu w temperaturze od -40°C do 0°C, korzystnie około -15°C. Typowymi karboksylanami są sole amin, takich jak trójetyloamina lub N-metylomorfalina, a mieszaninę bezwodnik sporządza się zazwyczaj w tym samym rozpuszczalniku, w którym prowadzi się będzie acylowania i na ogół stosuje się go bez uprzedniego wyodrębniania.

Kwas karboksylowy $R^5-CO-OH$ można także aktywować kontaktując go z pewnymi związkami znanymi jako środki wytwarzające wiązania peptydowe. Należą do nich karbodwuimidy, takie jak dwucykloheksylokarbodwuimid, etoksyacetylen i N-etoksykarbonylo-2-etoksy-1,2-dihydrochinolina.

Tak więc, związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza zacylowaną grupę aminową, podczas gdy drugi z nich oznacza atom wodoru, można wytwarzać acylując odpowiedni związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, podczas gdy drugi z nich oznacza grupę aminową, jednak związki o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową, a jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza zacylowaną grupę aminową, podczas gdy drugi z nich oznacza atom wodoru, można także wytworzyć metylując odpowiedni związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru. Metylowanie takie prowadzi się z użyciem nadmiaru formaldehydu i kwasu mrówkowego, w obojętnym rozpuszczalniku, tak jak w reakcji metylowania atomu azotu w pozycji 9a.

Związki o wzorze 3 wytwarzane sposobem według wynalazku oraz związki o wzorach 8, 9 i 10 można w razie potrzeby oczyszczać znanymi sposobami. Można w tym celu stosować takie metody jak rekrytalizacja, chromatografia kolumnowa, preparatywna chromatografia cienkowarstwowa i metoda podziału w przeciwnym kierunku. Związki o wzorze 3 mają charakter zasadowy, a zatem mogą tworzyć addycyjne sole z kwasami. Sole te można wytwarzać znanymi sposobami stosowanymi w chemii makrolidów. Związki o wzorze 3 zawierają więcej niż jedno centrum zasadowości, tak więc można wytwarzać ich jedno-, dwu i trójsole addycyjne z kwasami. W przypadku dwu- i trójsoły addycyjnych jony anionowe mogą być jednakowe lub różne. Ogólnie, dla wytwarzania addycyjnej soli z kwasem związek o wzorze 3 łączy się ze stechiometryczną ilością odpowiedniego kwasu w obojętnym rozpuszczalniku, po czym sól wyodrębnia się przez odparowanie rozpuszczalnika, wytrącenie samodzielną wytrącającą się soli lub przez wytrącenie soli nierozpuszczalnikami, a następnie odsączenie jej. Typowymi dającymi się wytwarzać solami są siarczany, chlorek, bromowodorek, azotan, fosforan, cytrynian, winian, embenian, sufesalicylan, metanosulfonian, benzosulfonian i 4-toluenosulfonian.

Związki wyjściowe o wzorze 8, w którym albo R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, albo R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru, można wytwarzać drogą aminowania redukcyjnego 4"-dezeksy-4"-ketoerytromycyny A, to jest związku o wzorze 11. W celu wytworzenia związku o wzorze 8, w którym R^2 oznacza atom wodoru, a R^3 oznacza grupę aminową, mieszaninę związku o wzorze 11 i nadmiaru octanu aminowego, w metanolu uwodernia się w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem około 392,4 kPa, w obecności 10% palladu na węglu. Otrzymuje się głównie związek C-4"- β -aminowy, który można uzyskać w stanie czystym przez rozcieńczenie go w eterze. Związek o wzorze 8, w którym R^2 oznacza grupę aminową, a R^3 oznacza atom wodoru, można otrzymać przez uwodernianie mieszaniny związku o wzorze 11 i nadmiaru octanu aminowego w metanolu, w temperaturze pokojowej, pod ciśnieniem wodoru około 392,4 kPa, w obecności niklu Raneya jako katalizatora. Otrzymuje się głównie związek C-4"- α -aminowy, który oczyszcza się przez kilkakrotną rekrytalizację z takiego rozpuszczalnika jako izopropyl. 4"-Dezeksy-4"-ketoerytromycyna A o wzorze 11 można wytworzyć sposobem podanym w opisie patentowym St. Zj. Ameryki nr 4 150 220.

Związki o wzorze 3 wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki przeciwbakteryjne w zastosowaniach in vitro i in vivo, a zakres ich działania jest podobny do zakresu działania erytromycyny A. Tak więc, można je stosować w tych samych celach co erytromycynę A i w ten sam sposób. Ogólnie, przeciwbakteryjne związki o wzorze 3 i ich sole wykazują in vitro aktywność wobec różnych bakterii Gram-dodatnich, np. *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a także wobec pewnych bakterii Gram-ujemnych, takich jak bakterie kształtu kulistego i elipsoidalnego /cocci/. Ich aktywność łatwo jest wykazać w testach in vitro z różnymi drobnoustrojami, prowadzonych w infuzyjnej pożywce mózgowej-sercowej zwykłą metodą kolejnych dwukrotnych rozcieńczeń. Aktywność związków o wzorze 3 in vitro czyni je użytecznymi w zastosowaniach miejscowych, w procesach wyjąławiania, np. różnych przedmiotów w pokojach chorych, a także jako przemysłowe środki przeciwbakteryjne, np. w uzdatnianiu wody, obróbce osadów oraz konserwacji farb i drewna. Przy wykorzystywaniu związków o wzorze 3 miejscowo in vitro stosuje się je zazwyczaj w postaci wygodnych preparatów, zawierających oprócz tych związków farmakologicznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik, np.

w postaci maści i kremów. Do odpowiednich nośników i rozcieńczalników należą oleje mineralne i roślinne oraz takie rozpuszczalniki jak woda, alkohole i glikole oraz ich mieszaniny. Stosunek wagowy farmakologicznie depuszczalnego nośnika do związku o wzorze 3 wynosi w takim preparacie zazwyczaj od 4:1 do 1:4.

Ponadto, związki o wzorze 3 i ich farmakologicznie depuszczalne sole są aktywne in vivo wobec różnych bakterii Gram-dodatnich, np. wobec *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*, a także wobec pewnych bakterii Gram-ujemnych. Związki te podaje się ludziom i zwierzętom doustnie lub pozajelitowo. Tak więc związki o wzorze 3 i ich sole można stosować w sposobie leczenia zakażeń bakteryjnych polegających na tym, że pacjentowi podaje się przeciwbakteryjnie skuteczną ilość takiego związku lub jego soli.

Zakres działania związków o wzorze 3 i ich soli wobec wrażliwych organizmów jest in vivo węższy od zakresu ich działania in vitro, przy czym to działanie in vivo można wykazać w znany sposób, zakażając myszy o jednakowej wadze badanym organizmem i podając im następnie, doustnie lub podskórnie, badany związek. W praktyce myszom /np. 10/ podaje się dootrzewnowo odpowiednio rozcieńczoną kulturę zawierającą badany organizm w stężeniu odpowiadającym 1-10 LD₁₀₀ /najniższe stężenie organizmu dające 100 % śmiertelności/. Równolegle bada się kontrolną grupę myszy, którym podano niższe stężenia, dla stwierdzenia ewentualnych zmian zjadliwości badanego organizmu. Badany związek podaje się w 0,5 godziny po zakażeniu, a następnie w 4,24 i 48 godzin później. Myszy pozostałe przy życiu po ostatnim zabiegu przetrzymuje się w ciągu 4 dni, po czym zlicza się osobniki żywe.

W zabiegach in vivo na ssakach, w tym ludziach, związki o wzorze 3 i ich sole można stosować same lub też, korzystnie, można je podawać w postaci preparatów farmakologicznych zawierających farmakologicznie depuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik. Preparaty takie można podawać doustnie, jak np. w przypadku tabletek lub kapsułek, względnie pozajelitowo, w tym poprzez wstrzyknięcie podskórne i domięśniowe. Redziej farmakologicznie depuszczalny nośnik zależy od przewidzianej drogi podawania. Przykładowo, w tabletkach jako nośniki można stosować laktosę, cytrynian sodowy i sole kwasu fosforowego, przy czym stosuje się je wraz ze środkami ułatwiającymi rozpad /takimi jak skrobia/ i środkami pełzgowymi /takimi jak stearynian magnezu, laurylosiarczan sodowy i talk/. W kapsułkach jako nośniki stosuje się laktosę i glikole polietylenowe o dużej masie cząsteczkowej /np. 2000 - 4000/. Pozajelitowo podaje się jałowe roztwory i zawiesiny, w których farmakologicznie depuszczalny nośnik ma charakter wodny /np. woda, izotoniczna solanka, izotoniczny roztwór dekstrety/ lub niewodny /np. oleje tłuszczowe pochodzenia roślinnego, takie jak olej z nasion bawełny lub olej arachidowy, względnie poliole, takie jak gliceryna lub glikol propylenowy/.

W zastosowaniach in vivo środek farmakologiczny zawiera zwykle farmakologicznie depuszczalny nośnik i związek o wzorze 3 lub jego sól w stosunku wagowym od 4:1 do 1:4. Przy leczeniu zakażeń bakteryjnych drogą doustną lub pozajelitową dzienna dawka związku o wzorze 3 lub jego soli wynosi 5 - 100 mg/kg wagi ciała, a zwłaszcza 10 - 50 mg/kg wagi ciała, w dawkach pojedynczych lub podzielonych. Wymalazek ilustrują poniższe przykłady. Opisane w tych przykładach widma ¹H-NMR mierzone dla roztworów w deuteriochloroformie /CDCl₃/, a pozycje pików dających się identyfikować pasm absorpcji podane w częściach na milion /ppm/ w odniesieniu do pozycji pików czterometylostanu stanowiącego wzorzec wewnętrzny. Dla kształtów pików stosowane następujące skróty: s - singlet, bs - szeroki singlet, d - dublet, m - multiplet.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie 9-dezket-9a-metylo-4" - dezeksy-4"-β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

A. 9-Dezket-4"-dezeksy-4"-β -benzyleksykarbenyleamine-9a-aza-9a-homoerytromycyny A. W trakcie mieszania do roztworu 0,5 g /0,68 mmola/ 9-dezket-4"-dezeksy-4"-β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyny A i 0,11 ml /1,0 mmol/ pirydyny w 20 ml dwuchlorometanu dodaje się roztwór 0,15 ml /1,0 mmol/ chlorku benzylloksykarbonylu /chloromrówczanu benzylu/ w 5 ml

dwuchlorometanu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, po czym dodaje się nadmiar wody. Odczyn fazy wodnej doprowadza się do wartości pH 2 i fazę organiczną po oddzieleniu odrzuca się. Wartość pH fazy wodnej doprowadza się do 5, po czym warstwę wodną ekstrahuje się chloroformem i chloroformowe ekstrakty odrzuca się. Wartość pH warstwy wodnej doprowadza się do 8 i warstwę tę ponownie ekstrahuje się chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,43 gżądanego związku.

B. 9-Dezket-9a-metylo-4"-dezeksy-4"- β -benzyloksykarbonyloamino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A. Mieszaninę 0,43 g produktu z części A, 0,2 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu, 0,05 ml 98% kwasu mrówkowego i 30 ml chloroformu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i rozcieńcza nadmiarem wody. Wartość pH doprowadza się do 9 i mieszaninę ekstrahuje chloroformem. Ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,40 gżądanego związku.

C. 9-Dezket-9a-metylo-4"-dezeksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A. 0,40 g produktu z części B rozprowadza się w 5 ml lodowatego kwasu octowego, po czym w atmosferze azotu dodaje się 100 mg 10% palladu na węglu. Powstałą mieszaninę wytrząsa się w atmosferze wodoru pod ciśnieniem około 392,4 kPa w ciągu 5,5 godziny, po czym odsąca się katalizator. Do przesączu dodaje się octan etylu i wodę i pH fazy wodnej doprowadza do 9,5. Warstwę octanową oddziela się, a wodną ekstrahuje octanem etylu. Roztwory w octanie etylu łączą się, przemywa wodą i suszy, a potem odparowuje, otrzymując 0,04 gżądanego związku. Widmo ^1H NMR: 2,13 /bs, 9H/, 3,28 /s, 2H/ ppm.

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie 9-dezket-4"-dezeksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

A. Oksym 4"-dezeksy-4"- β -aminoerytromycyny A. Mieszaninę 50 g /68 mmole/ 4"-dezeksy-4"- β -aminoerytromycyny A, 25 g /360 mmole/ chlorowodoru hydroksyleaminy i 250 ml pirydyny miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 2 dni. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się wodę i octan etylu i pH doprowadza do 10. Warstwę octanową oddziela się, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pianę. Pianę tę rekrytalizuje się z eteru, otrzymując 14 gżądanego oksymu. Roztwór macierzysty odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pianę, którą rozciiera się z eterem naftowym, a potem rekrytalizuje z eteru, otrzymując dodatkowo 6,0 gżądanego oksymu. Po odparowaniu roztworu macierzystego z drugiej rekrytalizacji i podziałaniu na pozostałość 15 g chlorowodoru hydroksyleaminy w 60 ml pirydyny jak powyżej, otrzymuje się jeszcze 4,5 gżądanego oksymu.

B. 4"-dezeksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A. Miesza się z sobą 14,0 g /18,7 mmole/ produktu z części A, 5,3 g /28 mmole/ chlorku p-toluenosulfemylu, 4,2 ml /30 mmole/ trójetyleaminy i 100 ml chloroformu, temperaturę mieszaniny podnosi się do 30°C, po czym mieszaninę ochłodzi się do temperatury pokojowej na łaźni lodowej. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się nadmiar wody. Wartość pH fazy wodnej doprowadza się do 5 za pomocą 1N HCl i rozdziela się warstwy. Wartość pH warstwy wodnej doprowadza się do 10 i ekstrahuje się tę warstwę octanem etylu. Ekstrakty octanowe suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rekrytalizuje się z eteru, otrzymując 7,0 gżądanego związku.

C. 9-Dezket-4"-dezeksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyna A. W 300 ml metanolu rozprowadza się 7,0 g /9,4 mmole/ produktu z części B i roztwór chłodzi do temperatury 10 - 15°C na łaźni lodowej. Do roztworu dodaje się w trakcie mieszania w ciągu około 20 minut 7,5 g /0,2 mole/ borewodoru sodowego, prowadząc dodawanie porcjami. Mieszanie kontnuje się w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się nadmiar wody. Powstałą mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie chloroformem, a ekstrakty suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość /9,0 g/ rozprowadza się w 100 ml acetonu i 50 ml wody, a po dodaniu 9,0g

/55 mmoli/ mannitu dodaje się 1,7 g /20 mmoli/ wodorowęglanu sodowego. Powstałą mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, po czym rozcieńcza się ją wodą i ekstrahuje octanem etylu. Roztwór octanowy odparowuje się, otrzymując pierwszy rzut /1,5 g/żądanego związku.

Fazę wodną z etapu ekstrakcji octanem etylu ekstrahuje się chloroformem, a roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje, otrzymując 4,5 g pozostałości. Pozostałość tę rozpuszcza się w 300 ml chloroformu i dodaje 150 g żelu krzemionkowego. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 18 godzin, a następnie przesącza. Żel krzemionkowy przemywa się 300 ml chloroformu, a potem 500 ml układu chloroform /metanol/ wodorotlenek amonowy /100:1:0,1/ i wreszcie 500 ml układu chloroform /metanol/-wodorotlenek amonowy /4:1:0,1/. Pierwszy przesącz, po usunięciu żelu krzemionkowego, łączy się z wszystkimi roztworami z przemywania żelu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość łączy się z pierwszym rzutem żądanego związku i dodaje do 100 ml wody. Wartość pH doprowadza się do 5 i mieszaninę miesza się przy pH 5 w ciągu 25 minut. Wartość pH podwyższa się do 10 i fazę wodną ekstrahuje dwuchlorometanem. Ekstrakty dwuchlorometanowe suszy się i odparowuje, otrzymując 4,3 g żądanego związku. Widmo ^1H NMR: 2,24 /s, 6H/ i 3,28 /s, 3H/ppm.

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie 9-dezketo-4"-dezoksy-4"- β -/4-metoksybenzamido /-9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

W trakcie mieszania w temperaturze pokojowej do roztworu 730 mg /1 mmol/ 9-dezketo-4"-dezoksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycyny A w 15 ml dwuchlorometanu dodaje się 0,20 ml /około 2 mmole/ trójetiloaminy, a potem wkrapla roztwór /0,17 ml/ około 1 mmol/ chlorku 4-metoksybenzeilu w 5 ml dwuchlorometanu. Mieszanie w temperaturze pokojowej kontynuuje się w ciągu 30 minut, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się chlореform i wedę i pH doprowadza do 4,5. Warstwy rozdziela się i warstwę organiczną odrzuca. Wartość pH fazy wodnej doprowadza się do 7,5 i fazę tę ekstrahuje chlореformem. Ekstrakt suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 610 mg /wydajność 70%/ produktu tytułowego.

Widmo ^1H NMR: 2,25 /s, 6H/, 3,35 /s, 3H/, 3,85 /s, 3H/, 6,95 /d, 2H, J=5Hz/ i 7,85 /d, 2H, J=5Hz/ ppm. Przykład IV. Acylując 9-dezketo-4"-dezoksy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycynę A odpowiednim chlorkiem kwasu karboksylowego o wzorze $\text{R}^5\text{-CO-Cl}$ lub chlorkiem sulfenylu o wzorze $\text{R}^6\text{-SO}_2\text{-Cl}$, otrzymuje się, postępując zasadniczo jak w przykładzie III, związki o wzorze 12, w którym R^3 ma znaczenie podane w tablicy 1. W tablicy tej skrót "TP" oznacza temperaturę pokojową.

T a b l i c a 1

R^3	Czas reakcji /godziny/	Temperatura reakcji /°C/	Wydajność /%/	Widmo ^1H -NMR /ppm/
1	2	3	4	5
3,3-dwumetylobutanamido	1,5	TP	47	2,25 /s, 6H/, 3,30 /s, 3H/
3-fluorebenzamido	1,5	TP	43	2,25 /s, 6H/, 3,40 /s, 3H/
2-trójjfluorometylobenzamido	16	TP	65	2,20 /s, 6H/, 3,30 /s, 3H/ 7,40 /bs, 4H/
2-tiofenosulfonamido	1,0	TP	56	2,25 /s, 6H/, 3,35 /s, 3H/, 7,05/m, 1H/, 7,45/m, 2H/

ciąg dalszy tablicy na str. 9

ciąg dalszy tablicy

1	2	3	4	5
2-furanokarbonamido	1,0	TP	64	2,25 /s,6H/, 3,35 /s,3H/, 6,60 /m,2H/, 7,10 /d,1H/, 7,40 /s,1H/
3-fenylepropionamido	0,25	TP	42	2,30 /s,6H/, 3,25 /s,3H/, 7,15 /s,5H/
2-chlorobenzamido	0,25	TP	70	2,30 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,35 /m,4H/
2-fluorobenzamido	0,25	TP	66	2,30 /s,6H/, 3,40 /s,3H/, 7,20 /m,4H/
2,2-dwumetylopropionamido	0,1	TP	98	2,25 /s,6H/, 3,35 /s,3H/
2-/4-chlorofenoksy/acetamido	0,25	TP	63	2,25 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 6,60-7,35 /m,6H/
3-chlorobenzamido	0,25	TP	65	2,30 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,40-7,90 /m,4H/
2-fenoksyacetamido	0,25	TP	78	2,30 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 6,70-7,40 /m,7H/
4-fluorobenzoił	0,1	TP	69	2,30 /s,6H/, 3,35 /s,3H/, 6,95-7,30 /m/, 7,70-8,10 /m/
2-pirazynokarbonamido	0,5	TP	82	2,30 /s,6H/ 3,40 /s,3H/, 7,60 /s,3H/

P r z y k ł a d V. Wytwarzanie 9-dezketo-4"-deзокsy-4"-β-[2-/4-metoksyfenilo/-aceta-
mido] -9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

Do 50 ml dwuchlorometanu dodaje się 730 mg /1 mmol/ 9-dezketo-4"-deзокsy-4"-β-amino-
-9a-aza-9a-homoerytromycyny A, 500 mg /3 mmola/ kwasu 2-/4-metoksyfenilo/octowego i 800 mg
/4 mmole/ dwucykloheksylokarbodwuimidu, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w tempera-
turze pokojowej w ciągu 2 godzin. Po dodaniu wody wartość pH fazy wodnej doprowadza się do
4. Warstwy rozdziela się i fazę wodną ekstrahuje chloroformem przy pH 4. Warstwę dwuchloro-
metanową i ekstrakty chloroformowe odrzuca się. Wartość pH fazy wodnej zwiększa się do 6,5,
po czym fazę tę ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem. Otrzymane ekstrakty suszy się i
odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 650 mg /wydajność 74%/ związku tytułowe-
go. Widmo ¹H NMR: 2,25 /s,6H/, 3,25 /s,3H/, 3,75 /s,3H/, 6,90 /d, 2H, J=5Hz/ i 7,15 /d,2H,
J=5Hz/ ppm.

P r z y k ł a d VI. Postępując zasadniczo jak w przykładzie V, reakcji poddaje się
9-dezketo-4"-deзокsy-4"-β -amino-9a-aza-9a-homoerytromycynę A i odpowiedni kwas o wzorze
R⁵-COOH, otrzymując związki o wzorze 13, w którym R³ ma znaczenie podane w tablicy 2. W
pewnych przypadkach konieczne jest dodanie dodatkowej ilości kwasu o wzorze R⁵-COOH i karbo-
dwiimidu dla zapewnienia pełnego zacylowania związku makrolidowego.

T a b l i c a 2

R ³	Czas reakcji /godz/	Wydajność /%/	Widmo ¹ H-NMR /ppm/
1	2	3	4
2-/4-fluorofenilo/acetamide	18	57	2,30 /s,6H/, 3,40 /s,3H/, 6,90- -7,50 /m,4H/
4-fenylebutanamide	2	71	2,30 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,20 /s,5H/
2-pirydynokarbenamido	4	67	2,30 /s,6H/, 3,40 /s,3H/, 7,40- -8,40 /m,4H/
2-/3-tienilo/acetamide	0,5	34	2,25 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 6,90- 7,40 /m,3H/
2-/2-fluorofenilo/aceta- mido	4	41	2,30 /m,6H/, 3,30 /s,3H/, 6,90- 7,40 /m,4H/
2-/2-chlorofenilo/aceta- mido	5	25	2,25 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,25 /m,4H/
2-/3-fluorofenilo/aceta- mido	72	40	2,25 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 6,90- -7,30 /m,4H/
2-/3-chlorofenilo/aceta- mido	18	48	2,30 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,20- -7,40 /m,4H/
2-/4-chlorofenilo/aceta- mido	120	45	2,30 /s,6H/, 7,30 /s,4H/

P r z y k ł a d VII. Wytwarzanie 9-dezketo-4"-dezoksy-4"-β-[2-/4-aminofenilo/-acetamide] -9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

Związek tytułowy wytwarza się z wydajnością 40% w reakcji 9-dezketo-4"-dezoksy-4"-amino-9a-aza-9a-homoerytromycyny A z mieszanym bezwodnikiem otrzymanym z kwasu 2-/4-aminofenilo/-octowego i chloromrówczanem izobutyli. Widmo ¹H NMR: 2,25 /s,6H/ i 7,15 /s,4H/ ppm.

P r z y k ł a d VIII. Wytwarzanie 9-dezketo-9a-metylo-4"-dezoksy-4"-β-/4-chlorobenzenosulfonamido/-9a-aza-9a-homoerytromycyny A.

Mieszaninę 200 mg /0,22 mmola/ 9-dezketo-4"-dezoksy-4"-β-/4-chlorobenzenosulfonamido/-9a-aza-9a-homoerytromycyny A, 0,03 ml 37% wodnego roztworu formaldehydu/ 0,011 ml 98% kwasu mrówkowego i 10 ml chloroformu utrzymuje się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, a po dodaniu do niej wody wartość pH fazy wodnej doprowadza się do 9,6 i rozdziela się warstwy. Warstwę organiczną przemywa się wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 200 mg /wydajność 94%/ tytułowego związku. Widmo ¹H NMR: 2,25 /s,6H/, 3,30 /s,3H/, 7,35 /d,2H/, J=5Hz/ i 7,80 /d,2H/ J=5Hz/ ppm.

P r z y k ł a d IX. Postępując zasadniczo jak w przykładzie VIII, metyluje się odpowiednią 9-dezketo-4"-dezoksy-4"-β-/acyloamino/-9a-aza-9a-homoerytromycynę A za pomocą formaldehydu i kwasu mrówkowego, otrzymując związki o wzorze 13, w którym R³ ma znaczenie podane w tabelicy 3.

T a b l i c a 3

R^3	Czas reakcji /godziny/	Wydajność /%/	Widmo 1H -NMR /ppm/
1	2	3	4
4-jodobenzenosulfonamido	4,5	92	2,40 /s,9H/, 3,23 /s,3H/ 7,50 /d,2H/, 7,85 /d,2H/
3-fluorobenzamido	1,5	52	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 7,00-7,70 /m,4H/
3,3-dwumetylobutanamido	2	62	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/
2-/4-fluorofenilo/acetamido	4	74	2,35 /w,9H/, 3,20 /s,3H/, 6,90-7,25 /m,4H/
2-/2-trójkfluorometylofenilo/acetamido	4	98	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 7,30-7,70 /m,4H/
2-tiofenosulfenamido	16	96	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 6,95-7,15 /m,1H/, 7,45-7,65 /m,2H/
2-furanokarbonamido	2	87	2,30 /s,9H/, 3,40 /s,3H/, 6,40-6,75 /m,2H/, 7,10 /m,1H/, 7,50 /m,1H/
3-fenylepropionamido	16	76	2,30 /s,9H/, 3,25 /s,3H/, 7,20 /s,5H/
2-chlorebenzamide	3	93	2,25 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 7,35 /m,4H/
2-fluorebenzamide	2,5	96	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 6,65-7,45 i 7,70-8,20 /m,4H/
2-fenyleacetamido	16	69	2,25 /s,9H/, 3,25 /s,3H/, 7,20 /s,5H/
2,2-dwumetylopropionamido	3,5	95	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/
3-chlorebenzamide	3	91	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 7,30-7,80 /m,4H/
2-/4-chlorofenoksy/acetamido	2,5	70	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 6,60-7,40 /m,6H/
2-fenoksyacetaamido	3	72	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/ 6,80-7,40 /m,5H/
4-fluorebenzamide	2,5	61	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 7,00-7,30 /m,2H/, 7,85-8,00 /m,2H/

ciąg dalszy tablicy na str. 12

ciąg dalszy tablicy

1	2	3	4
2-pirazynokarbonamido	2	93	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 8,60-8,95 /m,3H/
2-/4-metoksyfenylo/acetamido	2,5	96	2,25 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 3,80 /s,3H/, 6,90 /d,2H/, 7,25 /d,2H/
2-pirydynokarbonamido	2,5	98	2,35 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 7,40-8,90 /m,4H/
4-fenylbutanamido	3	92	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 7,15 /s,5H/
2-/3-tienylo/acetamido	2	86	2,25 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 6,80-7,30 /m,3H/
3-izoksazolokarbonamido	2,5	69	2,25 /s,9H/, 3,40 /s,3H/, 6,65-7,10 /m,2H/
2-/3-fluorofenylo/acetamido	3,5	87	2,30 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 6,80-7,10 /m,4H/
2-/2-chlorofenylo/acetamido	3	94	
2-/3-chlorofenylo/acetamido	3	95	2,25 /s,9H/, 3,35 /s,3H/, 7,20 /m,4H/
2-/4-chlorofenylo/acetamido	4	89	2,25 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 7,20 /s,4H/
2-/4-hydroksyfenylo/acetamido	4	91	2,30 /s,9H/, 6,95-7,40 /m,4H/
2-/4-nitrofenylo/acetamido	2,5	94	2,30 /s,9H/, 3,30 /s,3H/, 7,40 /d,2H/, 8,10 /d,2H/

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

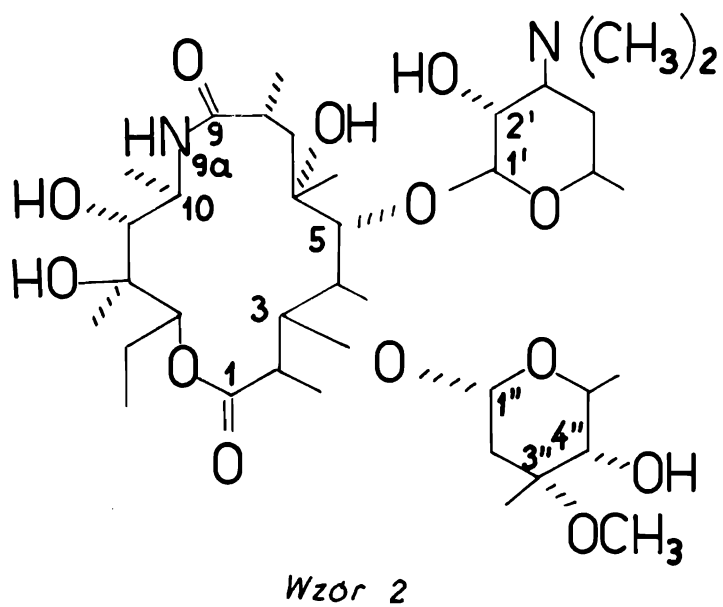
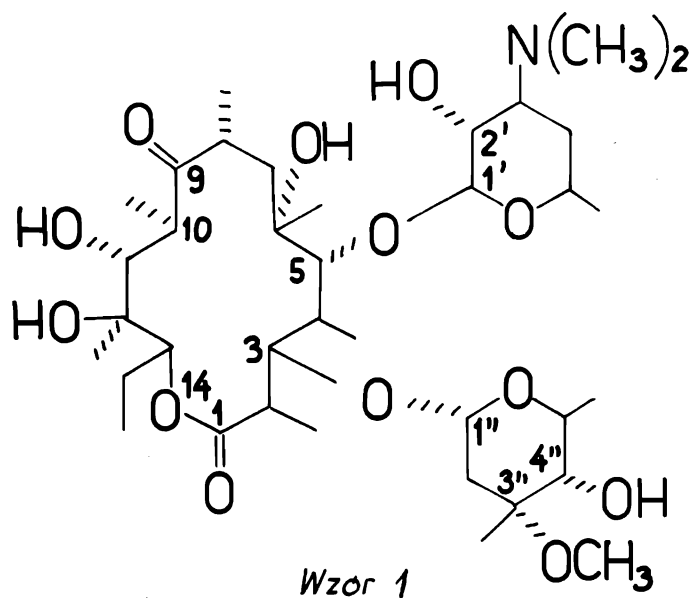
1. Speseb wytwarzania nowych pochodnych hemoerytromycyny A o ogólnym wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^2 i R^3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, grupę aminową, grupę o ogólnym wzorze $NH-CO-R^5$ lub grupę o ogólnym wzorze $NH-SO_2-R^6$, w których te wzorach R^5 oznacza grupę C_1-C_8 -alkilową, grupę o ogólnym wzorze $-CH_2/\text{Ar}^1$, w którym Ar^1 oznacza grupę tienylową, furylową, izoksazolilową, pirydylową, pirazynylową lub pirymidynylową, a n oznacza zero lub 1, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 4, w którym X^1 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu albo grupę hydroksylową, aminową, nitrową, trójfluorometylową, C_1-C_3 -alkilową lub C_1-C_3 -alkoksylową, a m oznacza zero, 1, 2 lub 3, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 5, w którym X^2 oznacza atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, albo R^5 oznacza grupę o ogólnym wzorze 6, w którym X^2 ma wyżej podane znaczenie, zaś R^6 oznacza grupę tienylową, grupę furylową lub grupę o ogólnym wzorze 7, w którym X^3 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, przy czym jeden z podstawników R^2 i R^3 zawsze oznacza atom wodoru, a przy tym tylko jeden z podsta-

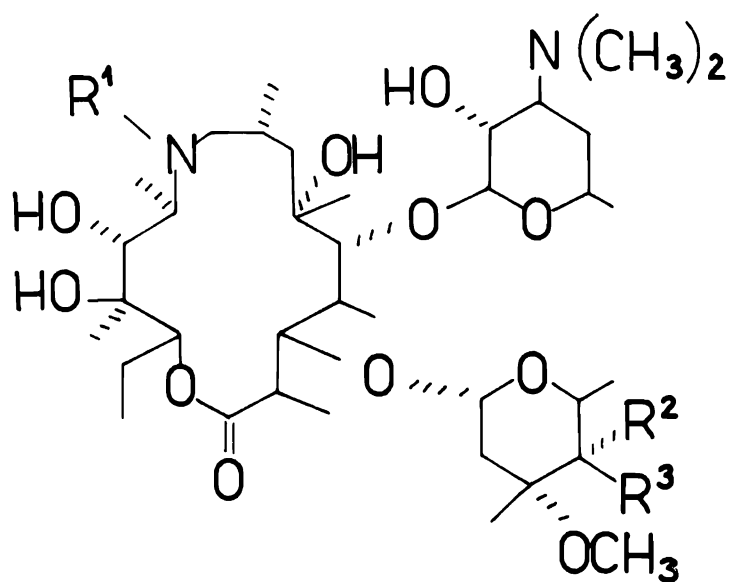
wników R^2 i R^3 może oznaczać atom wodoru, a także farmakologicznie dopuszczalnych addycyjnych soli związków o wzorze 3 z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 10, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się przy użyciu środka zdolnego do zredukowania amidu do aminy, wytwarzając związek o wzorze 3, w którym R^1 oznacza atom wodoru, a R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, po czym ewentualnie zabezpiecza się grupą zabezpieczającą ten z podstawników R^2 i R^3 , który oznacza grupę aminową, prowadzi się metylowanie przy atomie azotu w pozycji 9a za pomocą nadmiaru formaldehydu i kwasu mrówkowego i odszczepia się grupę zabezpieczającą z podstawnika R^2 lub R^3 oraz ewentualnie acyluje się ten z podstawników R^2 i R^3 , który oznacza grupę aminową za pomocą zaktywowanej pochodnej kwasu o wzorze $R^5\text{-CO-OH}$ lub $R^6\text{-SO}_2\text{-OH}$, w których to wzorach R^5 i R^6 mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcji poddaje się związek o wzorze 10, w którym jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, a drugi z tych podstawników oznacza grupę aminową, przy czym jako środek zdolny do zredukowania amidu do aminy stosuje się borowodorek sodu.

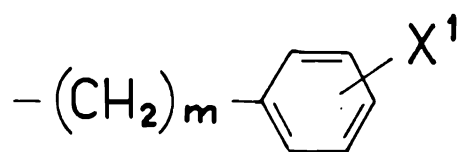
3. Sposób według zastrz. 2, z n a m i e n n y t y m, że redukcję z borowodorkiem sodu prowadzi się w rozpuszczalniku typu niższego alkanolu, w temperaturze $0\text{-}30^\circ\text{C}$.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 10, w którym jeden z podstawników R^2 i R^3 oznacza atom wodoru, a drugi z tych podstawników oznacza grupę aminową, poddaje się redukcji za pomocą borowodorku sodu, w rozpuszczalniku typu niższego alkanolu, w temperaturze $0\text{-}30^\circ\text{C}$, po czym w powstałym związku o wzorze 3, w którym R^1 oznacza grupę metylową do tego podstawnika spośród podstawników R^2 i R^3 , który oznacza grupę aminową przylacza się zabezpieczającą grupę benzyloksykarbonylową lub 4-nitrobenzyloksykarbonylową, metyluje się atom azotu w pozycji 9a i odszczepia się grupę zabezpieczającą drogą hydrogenolizy.

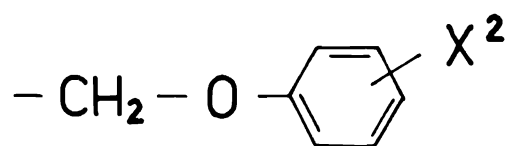




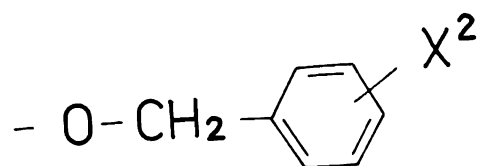
Wzór 3



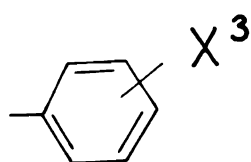
Wzór 4



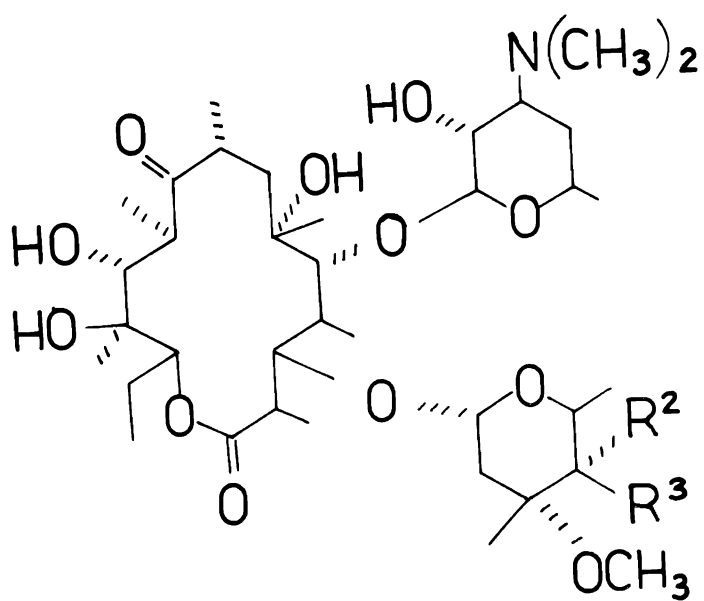
Wzór 5



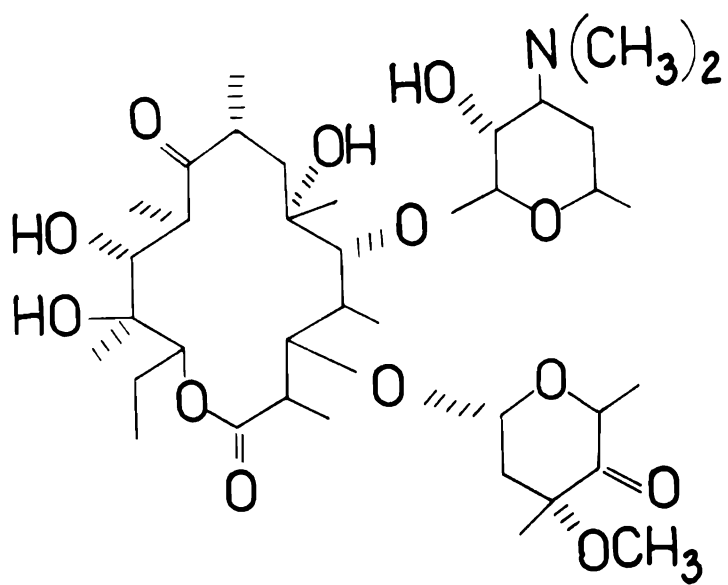
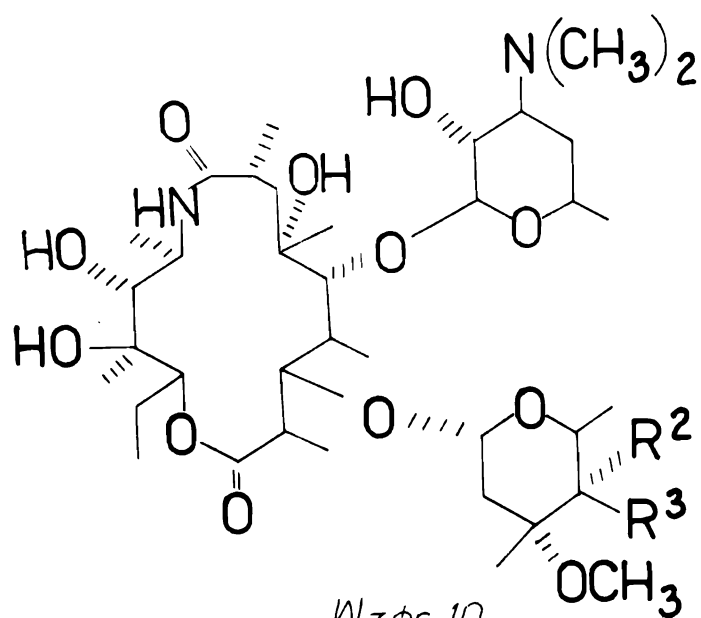
Wzór 6

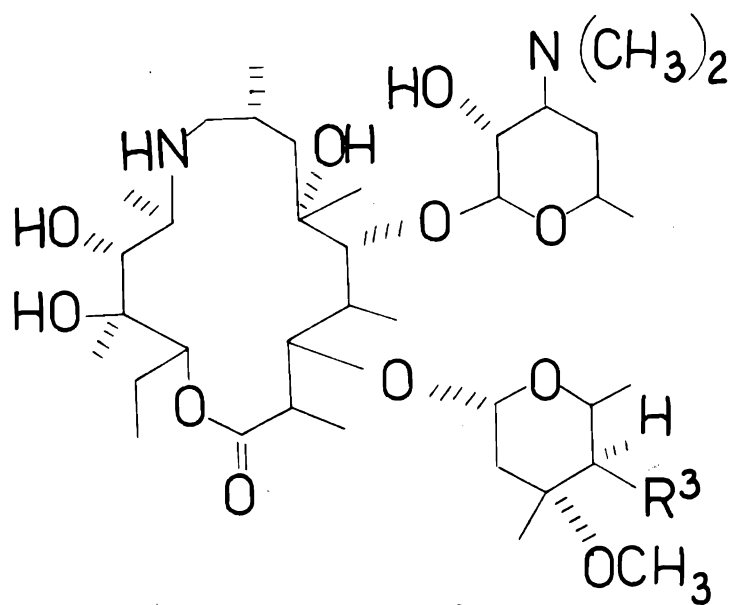


Wzór 7

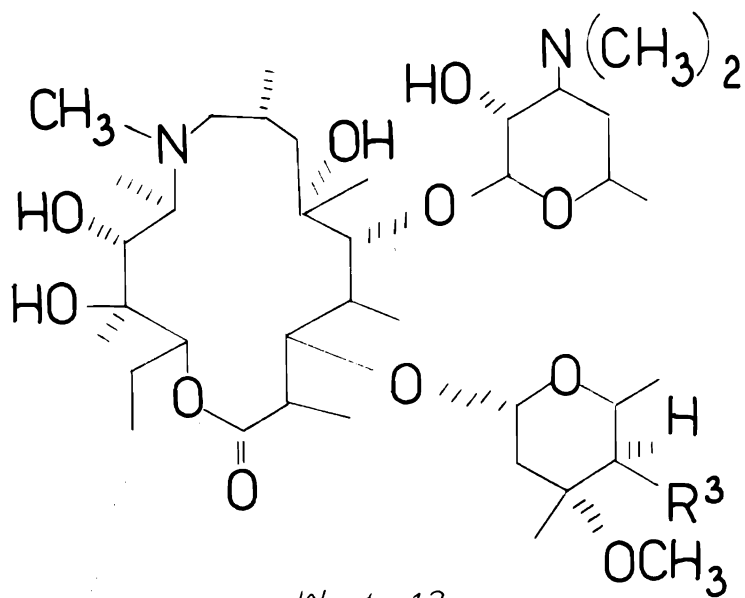


Wzór 8

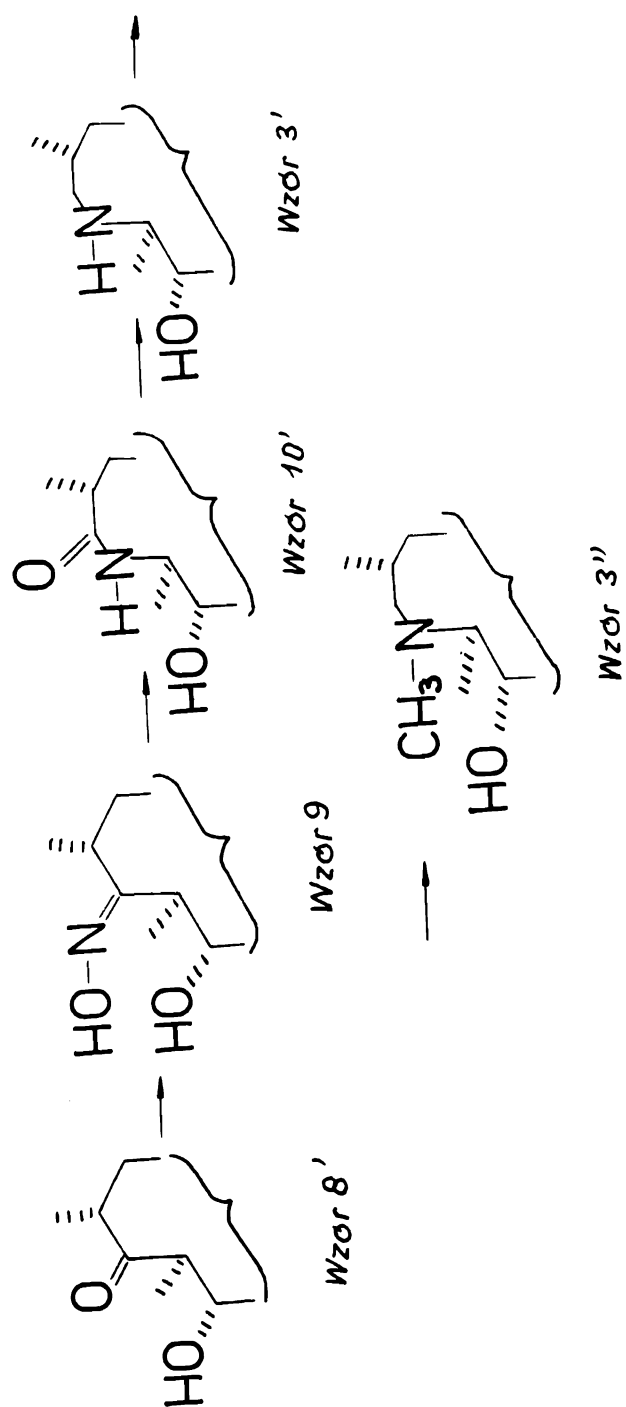




Wzór 12



Wzór 13



Schemat