



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 133 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 H 17/08

// A 61 K 31/71

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 326/83

㉔ Anmeldungsdatum: 20.01.1983

㉔ Priorität(en): 20.01.1982 JP 57-7820
10.05.1982 JP 57-78896
10.05.1982 JP 57-78897

㉔ Patent erteilt: 31.10.1985

㉔ Patentschrift veröffentlicht: 31.10.1985

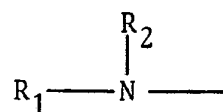
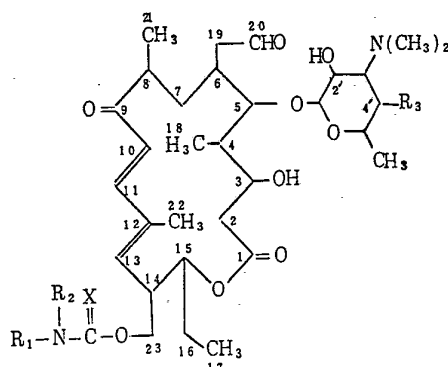
㉔ Inhaber:
Toyo Jozo Kabushiki Kaisha,
Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)

㉔ Erfinder:
Fujiwara, Tatsuro, Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)
Ohta, Kazuyo, Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)
Honda, Eiichi, Mishima-shi/Shizuoka-ken (JP)
Hirano, Takao, Tagata-gun/Shizuoka-ken (JP)
Sakakibara, Hideo, Mishima-shi/Shizuoka-ken (JP)

㉔ Vertreter:
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤④ **23-O-substituiertes Carbamoyl-23-demycinosyldesmycosin.**

⑤⑦ Verbindungen der Formel I



R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden,
R₃ Wasserstoff oder Hydroxyl, und
X Sauerstoff oder Schwefel bedeuten
und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, weisen starke antibiotische Eigenschaften auf.

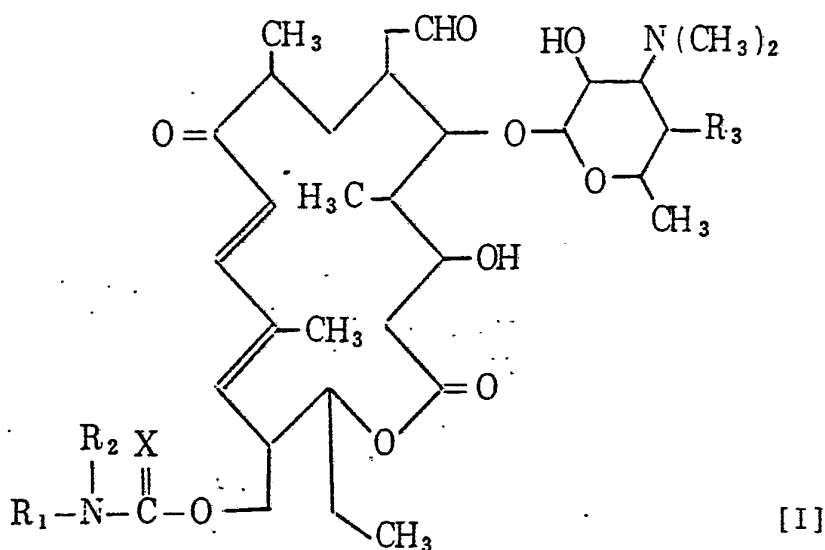
in welcher

R₁ Niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Phenyl, mit einem oder mehreren Niederalkylgruppen oder Halogengruppen substituiertes Phenyl, Phenyl-niederalkyl, das gegebenenfalls in der Seitenkette durch Niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, Thienylmethyl oder Thiazolyl,

R₂ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten oder

PATENTANSPRÜCHE

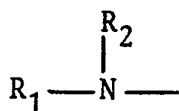
1. Verbindung der Formel I



in welcher

R_1 Niederalkyl, Niederalcoxycarbonyl-niederalkyl, Phenyl, mit einer oder mehreren Niederalkylgruppen oder Halogengruppen substituiertes Phenyl, Phenylniederalkyl, das gegebenenfalls in der Seitenkette durch Niederalkyl oder Niederalcoxycarbonyl substituiert ist, Thienylmethyl oder Thiazolyl,

R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten oder



einen 3- bis 7-gliedrigen, stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring darstellt, in welchem R_1 und R_2 verbunden sind,

R_3 Wasserstoff oder Hydroxyl, und
X Sauerstoff oder Schwefel bedeuten

und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze.

2. Verbindung nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus der Gruppe ausgewählt ist, welche besteht aus:

23-O-(2,5-Dichlorphenylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(p-Chlorphenylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(p-Fluorphenylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(p-Tolylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-[S(-)- α -Methylbenzylcarbamoyle]-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Äthoxycarbonylmethylcarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Propylcarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Butylcarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Benzylthiocarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Benzylcarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(β -Phenyläthylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

30 23-O-[R(+)- α -Methylbenzylthio-carbamoyle]-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-[S(-)- α -Methylbenzylthiocarbamoyle]-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(N-Methylbenzylthiocarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

35 23-O-(2-Thienylmethylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(Thiazolylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-(N-Methylbenzylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

40 23-O-(N-Methylphenylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-[R(+)- α -Methylbenzylcarbamoyle]-23-demycinosyl-desmycosin,

45 23-O-[D(-)- α -Methoxycarbonylbenzylcarbamoyle]-23-demycinosyl-desmycosin,

23-O-Hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin,

50 23-O-Heptamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin,

4'-Deoxy-23-O-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin,

4'-Deoxy-23-O-benzylcarbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin,

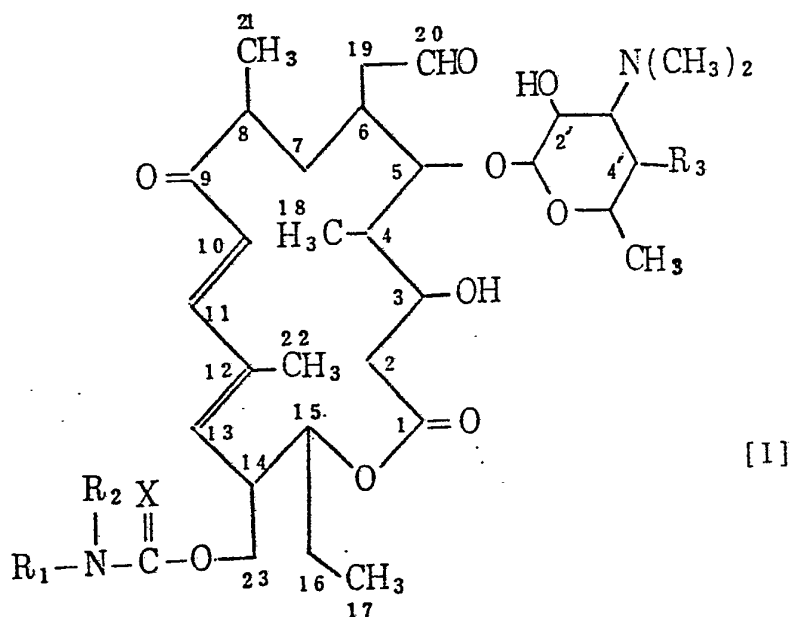
55 4'-Deoxy-23-O-[L(-)- α -phenyläthyl]-carbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin und

4'-Deoxy-23-O-(p-chlorphenylcarbamoyle)-23-demycinosyl-desmycosin.

60

65

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue 23-O-substituierte Carbamoyle-23-demycinosyl-desmycosin-Derivate der Formel I:



in welcher

R_1 Niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Phenyl, mit einer oder mehreren niederen Alkylgruppen oder Halogenatomen substituiertes Phenyl, Phenyl-niederalkyl, das gegebenenfalls in der Seitenkette durch Niederalkyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, Thienylmethyl oder Thiazolyl,

R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden,

R_3 Wasserstoff oder Hydroxyl und X Sauerstoff oder Schwefel darstellen, und dessen pharmazeutisch annehmbare Salze.

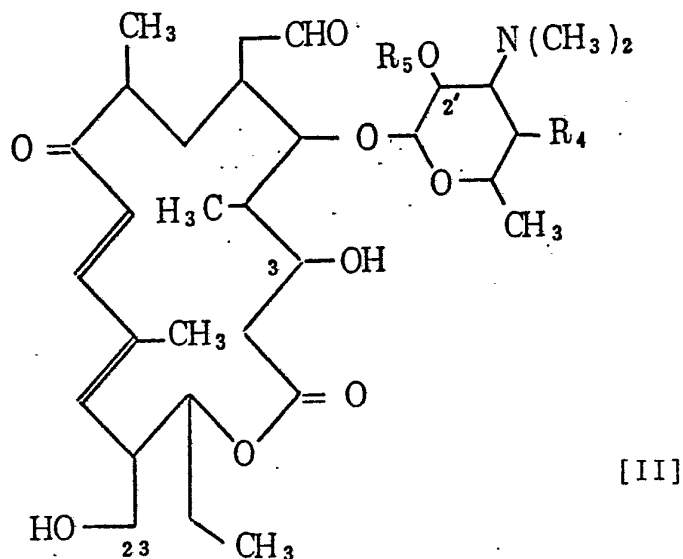
Beispiele von geeigneten Salzen sind Salze anorganischer Säuren, wie Hydrochloride, Sulfate oder Phosphate, und Salze organischer Säuren, wie Acetate, Propionate, Tartrate, Citrate, Succinate, Malate, Aspartate oder Glutamate. Andere nichttoxische Salze können ebenfalls verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I weisen eine stärkere antibakterielle Wirksamkeit auf als bisher bekannte

25 chemisch verwendete macrolide Antibiotika, wie Erythromycin, Oleandomycin, Josamycin und Leucomycin, und sie weisen ebenfalls eine stärkere antibiotische Wirksamkeit gegen alle macrolide Antibiotika resistente Stämme auf, wie macrolid-resistente Stämme der Gruppe A (klinische Isolate von Erythromycin, Oleandomycin und gegen 16-gliedrige macrolide Antibiotika resistente Stämme). Ferner werden die oben genannten bereits bekannten macroliden Antibiotika durch chemische Modifikation in vivo beeinträchtigt oder metabolisiert unter Umwandlung in eine Verbindung von 30 schwacher Wirksamkeit, wogegen die Verbindungen der Formel I in vivo stabil sind und daher nützlich sind für die Behandlung infektiöser Erkrankungen von Menschen und Tieren und ferner nützlich sind als Futtermittel-Zusätze und Wachstumsstimulatoren.

40 Eine Verbindung der Formel I gemäss der vorliegenden Erfindung kann nach jedem der folgenden Verfahren hergestellt werden:

Ein Ausgangsmaterial der Formel II



in welcher

R_4 Wasserstoff oder die $-OR_5$ -Gruppe ist, wobei

R_5 eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe darstellt, wird nach einem der folgenden Verfahren A) oder B) behandelt:

A) Eine Verbindung der Formel II wird an der Hydroxylgruppe in 23-Stellung Tri-niederalkyl stanyliert durch Umsetzung mit Bis-(tri-niederalkylzinn)-oxid in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Erwärmen, und die erhaltene Verbindung wird mit Isocyanat der Formel III

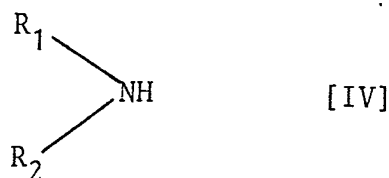


in welcher

R_{11} Niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Phenyl, mit ein oder mehreren niederen Alkylgruppen oder Halogenatomen substituiertes Phenyl, Phenyl-niederalkyl, das gegebenenfalls in der Seitenkette durch niedere Alkyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiert ist, Thienylmethyl oder Thiazolyl, und

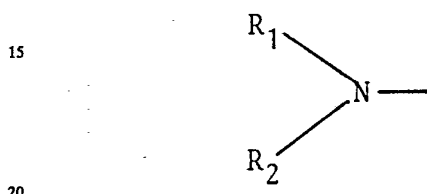
X dieselbe Bedeutung wie oben aufweist; oder

B) eine Verbindung der Formel II wird acetalisiert und die erhaltene acetylierte Verbindung wird an der Hydroxylgruppe in 23-Stellung thiomidazolisiert durch Umsetzung mit 1,1'-(Thio)-carbonyldiimidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel, und die derart erhaltene Verbindung wird mit einem Amin der Formel IV



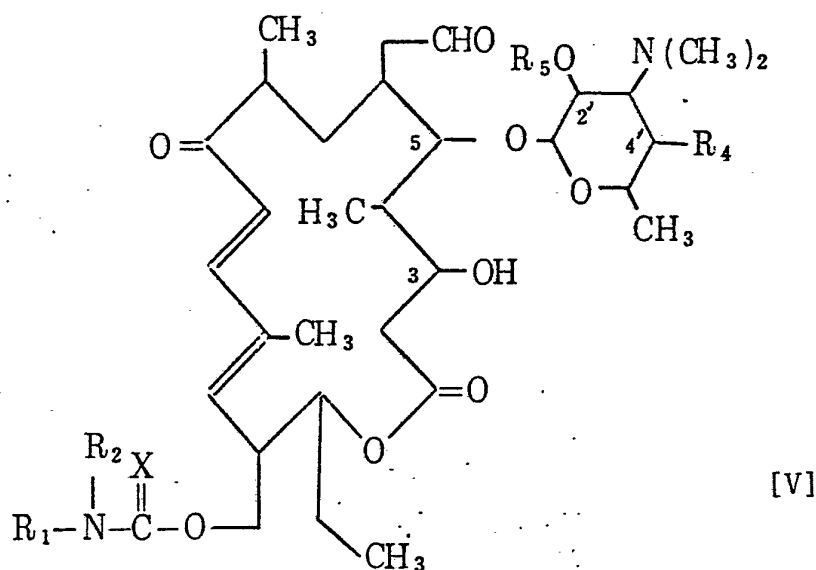
in welcher

R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und R_1 dieselbe Bedeutung wie R_{11} oben aufweist, oder



einen 3- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring bilden, in welchem R_1 und R_2 aneinander gebunden sind,

unter Erwärmen umgesetzt und das Acetal hydrolysiert wird und die derart erhaltene Verbindung der Formel V



in welcher R_1 , R_2 , R_4 , R_5 und X dieselbe Bedeutung wie oben aufweisen, von der Hydroxyschutzgruppe in Stellung 2' und 4' oder in Stellung 2' befreit wird.

Eine Verbindung der Formel V, in welcher R_2 Wasserstoff allein darstellt, kann nach dem obigen Verfahren A) hergestellt werden, und die Verbindung der Formel V, in welcher R_2 Wasserstoff oder Niederalkyl ist, kann nach dem Verfahren B) erhalten werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel II, in welcher R_4 die OR_5 -Gruppe darstellt, in welcher R_5 eine Schutzgruppe für die Hydroxylgruppe bedeutet, ist eine Verbindung, in welcher die Hydroxylgruppe in Stellung 2' und 4' des 23-Demycinosyl-desmycosins [Tetrahedron Letters, 4737 (1970)] geschützt ist, und eine Verbindung der Formel II, in welcher R_4 Wasserstoff ist, ist eine Verbindung, in welcher die Hydroxylgruppe in Stellung 2' des 23-Demycinosyl-4'-deoxy-

desmycosins [J. Antibiot., 34 (10), 1374 bis 1376 (1981), japanische Offenlegungsschrift No. 57-28100] geschützt ist.

Beispiele von geeigneten Schutzgruppen sind Niederalkanoxygruppen, wie die Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppe und halogenierte Acetylgruppen, wie die Chloracetyl-, Dichloracetyl-, Trichloracetyl- oder Trifluoracetylgruppe, wobei die Acetylgruppe bevorzugt wird.

Die Einführung einer Acetylgruppe kann erfolgen durch Umsetzen von 23-Demycinosyl-desmycosin oder 23-Demycinosyl-4'-deoxydesmycosin mit Essigsäureanhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel. Beispiele inerten organischer Lösungsmittel sind vorzugsweise Dichlormethan,

Chloroform, Dichloraethan oder Aceton. Die Reaktion erfolgt bei Zimmertemperatur und kann durch Dünnschichtchromatographie an Silicagel (TLC) oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) verfolgt und durch Beob-

achtung des Verschwindens von 23-Demycinosyldesmycosin oder 23-Demycinosyl-4'-deoxydesmycosin unterbrochen werden.

Das Reaktionsprodukt der Formel II kann aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden durch Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch und Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichloräthan, Methylisobutylketon, Äthylacetat oder Butylacetat im alkalischen pH-Bereich von 8 bis 9,5. Eine weitere Reinigung kann durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Silicagel, aktivem Aluminiumoxid oder adsorbierendem Harz mit entsprechenden Lösungsmitteln, wie Benzol-Aceton oder Chloroform-Methanol erfolgen.

Eine O-substituierte Carbamoylierung der Hydroxylgruppe in Stellung 23 der Ausgangssubstanz der Formel II kann durch Tri-niederalkyl-stanylierung der genannten Hydroxylgruppe erfolgen, z.B. durch Umsetzen mit Bis-(tri-niederalkylzinn)-oxid in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Erhitzen. Beispiele geeigneter inerter organischer Lösungsmittel sind vorzugsweise Benzol, Toluol oder Xylol. Ein Beispiel eines Bis-(tri-niederalkylzinn)-oxides ist Bis-(tributylzinn)-oxid. Die Erwärmungstemperatur liegt vorzugsweise bei Siedetemperatur des Lösungsmittels oder darunter und beträgt im allgemeinen 80 bis 110 °C.

Infolge der bei der Reaktion auftretenden Wasserbildung wird mit Vorteil ein unlösliches Entwässerungsmittel, z.B. ein Molekularsieb, zum Reaktionsgemisch zugesetzt.

Die Verbindung der Formel V, in welcher R₂ Wasserstoff ist, kann durch O-substituierte Carbamoylierung der tri-niederalkyl-stanierten Verbindung erhalten werden. Die Carbamoylierungsreaktion kann ohne Isolierung der tri-niederalkyl-stanierten Verbindung nach Abtrennung des Entwässerungsmittels durchgeführt werden durch direkten Zusatz von Isocyanat der Formel III zum Reaktionsgemisch.

Beispiele von geeigneten Isocyanaten sind Methylisocyanat, Äthylisocyanat, Propylisocyanat, Butylisocyanat oder Äthoxycarbonylmethylisocyanat, Phenylisocyanat, wie Phenylisocyanat, o-, m-, p-Tolylisocyanat, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Xylisocyanat, o-, m-, p-Methoxyphenylisocyanat, o-, m-, p-Chlorphenylisocyanat, o-, m-, p-Fluorphenylisocyanat, oder 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dichlorphenylisocyanat, Phenyl-niederalkylisocyanate, wie Benzylisocyanat, Benzylthioisocyanat, α-Methyl-benzoylisocyanat, α-Methylbenzylthioisocyanat oder β-Phenyläthylisocyanat, oder heterocyclische Ringe, welche Isocyanat enthalten, wie 2-Thienylmethylisocyanat oder 2-Thiazolylisocyanat.

Die Reaktion von Tri-niederalkyl-stanylierter Verbindung und dem Isocyanat der Formel III erfolgt bei Zimmertemperatur. Die Reaktion kann durch TLC oder HPLC verfolgt werden und beim Verschwinden der Tri-niederalkyl-stanylierten Verbindung beendet werden.

Die Isolierung des Reaktionsproduktes der Formel V erfolgt durch Zusatz von Wasser im Reaktionsgemisch und Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylisobutylketon, Äthylacetat oder Butylacetat. Eine weitere Reinigung kann durch Säulenchromatographie an Silicagel, aktivem Aluminiumoxid oder Adsorptionsharz unter Eluierung mit Benzol-Aceton erfolgen.

Die Verbindung der Formel V kann nach einem anderen Verfahren erzeugt werden, indem man die Aldehydgruppe der Verbindung der Formel II durch Acetalisierung schützt, die Hydroxylgruppe in Stellung 23 (thio)-imidazoliert durch Umsetzung mit 1,1'-(Thio)carbonyl-diimidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel. die derart erhaltene

(thio)imidazolierte Verbindung mit einem Amin der Formel IV unter Erhitzen umsetzt und das Acetal hydrolysiert.

Die obige Acetalisierung kann nach bekannten Verfahren zur Umwandlung des Aldehydes in ein Acetal erfolgen, z.B. durch Kondensieren der Verbindung der Formel II mit einem niederen Alkohol unter Verwendung eines Katalysators, wie Ferrichlorid, Ammoniumchlorid, Salzsäure, Trifluoressigsäure oder Schwefelsäure, oder durch Kondensation mit ortho-Ameisensäureester unter Verwendung eines Katalysators, wie einer Mineralsäure.

Die Thio-imidazolisierung der Hydroxylgruppe in Stellung 23 kann durch Umsetzen des obigen Acetals mit 1,1'-(Thio)carbonyldiimidazol in einem inerten organischen Lösungsmittel erfolgen. Beispiele inerter organischer Lösungsmittel sind halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform oder Dichloräthan. Die Reaktion verläuft bei Zimmertemperatur und kann mittels TLC oder HPLC verfolgt werden und durch Beobachtung des Verschwindens des Acetals unterbrochen werden.

Die derart erhaltene (thio)imidazolierte Verbindung kann entweder ohne Isolierung aus dem Reaktionsgemisch oder nach Isolierung für die nächste Stufe der Reaktion mit einem Amin der Formel IV verwendet werden. Die Isolierung der (thio)imidazolierten Verbindung kann durch Zusatz von Wasser zum Reaktionsgemisch, Einstellen der wässrigen Phase auf pH 8,0 bis 9,5, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel und Abdestillieren des Lösungsmittels erfolgen. Höhersiedende organische Lösungsmittel, wie Dichloräthan, können bevorzugt bei der Reaktion des Acetals mit 1,1'-(Thio)carbonyldiimidazol verwendet werden im Fall der direkten Umsetzung mit dem Amin ohne Isolierung der (thio)imidazolierten Verbindung.

Geeignete Beispiele für das Amin der Formel IV sind niedere Alkylamine, wie Methylamin, Äthylamin, Propylamin, Butylamin oder Äthoxycarbonyläthylamin, Phenylamine, wie Anilin, o-, m-, p-Toluidin, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Xylidin, o-, m-, p-Anisidin, o-, m-, p-Chloranilin, o-, m-, p-Fluoranilin, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-Dichloranilin oder N-Methylanilin, Phenylniederalkyl-amine, wie Benzylamin, β-Phenyläthylamin, α-Methylbenzylamin, N-Methylbenzylamin oder α-Methoxycarbonylbenzylamin, heterocyclische Ringe, welche ein Amin enthalten, wie 2-Thienylmethylamin oder 2-Aminothiazol, und Alkylenimine, wie Azetidin, Pyrrolidin, Piperidin, Hexamethylenimin oder Heptamethylenimin.

Die Reaktion der oben genannten (thio)imidazolierten Verbindung mit dem Amin der Formel IV erfolgt mit Vorteil in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Erhitzen. Beispiele inerter organischer Lösungsmittel sind Dichloräthan, Benzol, Toluol oder Dioxan. Die Erwärmungstemperatur liegt beim Siedepunkt des organischen Lösungsmittels oder darunter, üblicherweise bei 70 bis 90 °C.

Die Verbindung der Formel V kann durch Hydrolyse der Acetalgruppe der derart erhaltenen 23-O-substituierten (thio)carbamoylierten Verbindung erhalten werden.

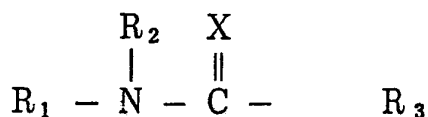
Die Hydrolyse kann auf bekannte Weise erfolgen, z.B. als saure Hydrolyse von Acetal zu Acetaldehyd. Die Reaktion kann mit Silicagel-TLC verfolgt werden und durch Beobachten des Verschwindens des Acetals beendet werden. Die Isolierung des Produktes der Formel V kann auf dieselbe Weise wie oben beschrieben erfolgen.

Die Entfernung der Schutzgruppe an der Hydroxylgruppe in Stellung 2' und 4' oder in Stellung 2', z.B. der Acetylgruppe, in der Verbindung der Formel V kann durch Erhitzen in niederem Alkohol, z.B. Methanol oder Äthanol, vorzugsweise Methanol, erfolgen. Die Reaktion kann durch TLC oder HPLC verfolgt werden und durch Beobachten des

Verschwindens der Verbindung der Formel V beendet werden.

Die Isolierung der Verbindung der Formel I kann nach bekannten Methoden für die Isolierung macrolider Antibiotika durchgeführt werden, z. B. durch Konzentration, Extraktionswaschung, Transferextraktion und Umkristallisation oder durch Chromatographie an Silicagel, aktivem Aluminiumoxid oder Adsorptionsharz.

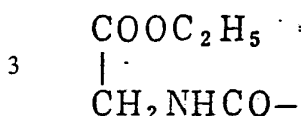
Die minimale hemmende Konzentration (MIC, µg/ml) der Verbindung der Formel I der vorliegenden Erfindung wird in der folgenden Tabelle an Beispielen angegeben. Die Nummern in dieser Tabelle weisen die folgende Bedeutung auf:



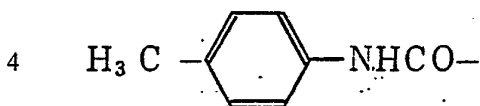
OH



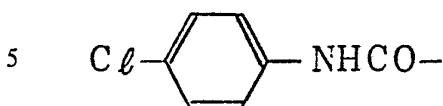
OH



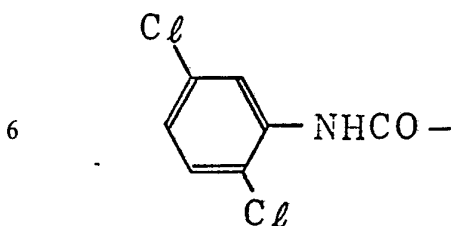
OH



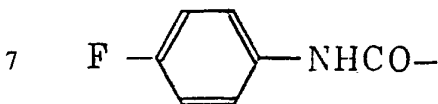
OH



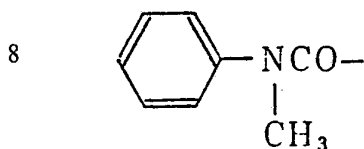
OH



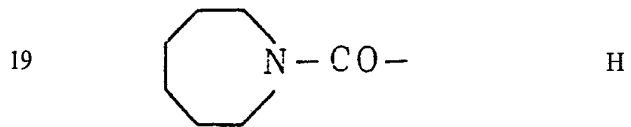
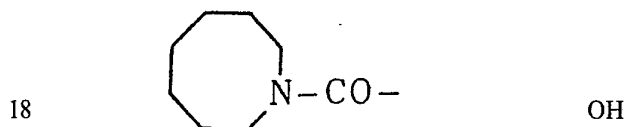
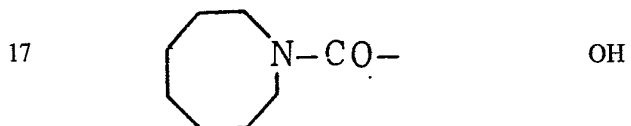
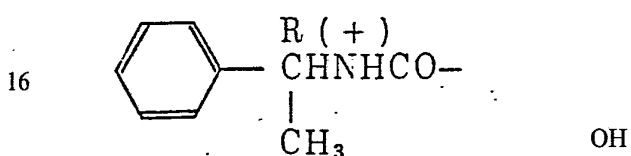
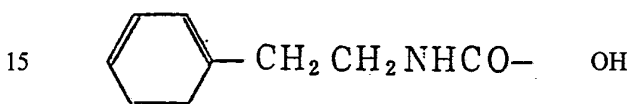
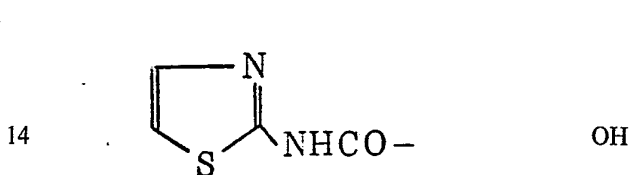
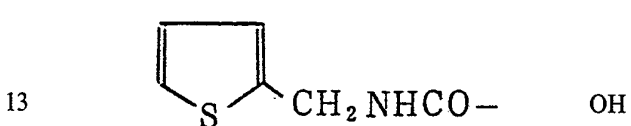
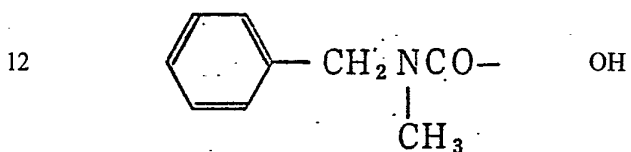
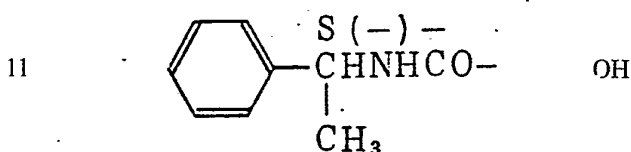
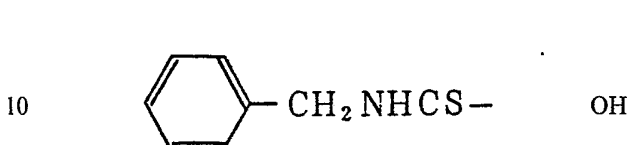
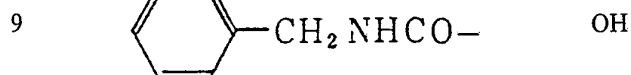
OH



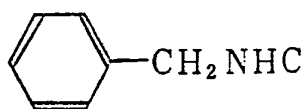
OH



OH

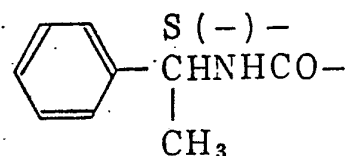


20



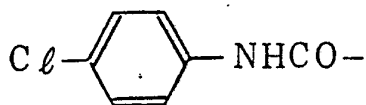
H

22



H

21



H

* gegen Macrolide der Gruppe A resistenter Stamm (klinische Isolate von Erythromycin, Oleandomycin, und gegen 16-gliedrige macrolide Antibiotika resistenter Stamm).

10

Test-Organismus	Verbindung 1	2	3	4	5	6	7	8	9
Staph. aureus ATCC6538P	0.2	0.1	0.8	0.1	0.1	0.1	0.1	≤0.05	≤0.05
Staph. aureus MS353	0.2	0.2	0.8	0.2	0.1	0.1	0.1	≤0.05	0.1
Staph. aureus MS353AO*	> 100	> 100	12.5	100	50	25	> 100	100	> 100
Staph. aureus 0127*	> 100	> 100	50	100	50	25	> 100	> 100	> 100
Staph. epidermidis ap-al-1	≤0.05	≤0.05	0.4	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Strept. pyogenes N.Y.5	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Strept. pyogenes 1022*	100	50	0.4	50	1.6	3.1	50	> 100	> 100
Strept. faecalis 1501	0.4	0.4	0.8	0.4	0.8	0.2	0.2	≤0.05	≤0.05
Strept. agalactiae 1020	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Sarcina lutea ATCC9341	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Coryn. diphtheriae P.W.8	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Bacillus subtilis ATCC6633	0.2	0.2	0.8	0.2	0.1	0.1	0.2	≤0.05	0.1
E. coli NIHJ-JC2	50	50	> 100	50	25	50	50	100	25
Salm typhosa H901	100	100	> 100	100	50	> 100	100	100	50
Kleb. pneumoniae ATCC10031	6.3	3.1	12.5	3.1	3.1	3.1	3.1	25	3.1
Shigella sonnei E33	50	50	> 100	50	25	50	25	50	25
Proteus vulgaris OX19	12.5	12.5	25	12.5	3.1	12.5	12.5	12.5	6.3
Ps. aeruginosa IAM1095	100	100	100	100	50	> 100	100	100	12.5

Test-Organismus	Verbindung 10	11	12	13	14	15	16
Staph. aureus ATCC6538P	0.2	0.1	≤0.05	0.1	0.1	≤0.05	0.1
Staph. aureus MS353	0.2	0.1	≤0.05	0.1	0.2	≤0.05	0.1
Staph. aureus MS353AO*	12.5	25	> 100	> 100	> 100	0.1	> 100
Staph. aureus 0127*	25	50	> 100	> 100	50	> 100	> 100
Staph. epidermidis ap-al-1	0.1	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Strept. pyogenes N.Y.5	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Strept. pyogenes 1022*	3.1	50	> 100	> 100	> 100	100	> 100
Strept. faecalis 1501	0.2	≤0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	≤0.05
Strept. agalactiae 1020	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Sarcina lutea ATCC9341	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Coryn. diphtheriae P.W.8	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Bacillus subtilis ATCC6633	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1
E. coli NIHJ-JC2	50	50	50	50	100	50	100
Salm typhosa H901	> 100	100	100	100	100	100	100
Kleb. pneumoniae ATCC10031	6.3	6.3	25	6.3	3.1	1.0	12.5
Shigella sonnei E33	50	50	50	50	50	50	50
Proteus vulgaris OX19	12.5	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	12.5
Ps. aeruginosa IAM1095	> 100	50	100	50	100	50	100

Test-Organismus	Verbindung 17	18	19	20	21	22	Erythromycin	Tylosin
Staph. aureus ATCC6538P	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.1	0.1	0.8
Staph. aureus MS353	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.1	0.1	0.8
Staph. aureus MS353AO*	> 100	> 100	> 100	3.1	> 100	50	> 100	> 100
Staph. aureus 0127*	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	50	> 100	> 100

Test-Organismus	Verbindung	17	18	19	20	21	22	Erythro- mycin	Tylosin
Staph. epidermidis ap-al-1		≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.1	0.4
Strept. pyogenes N.Y.5		≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.1
Strept. pyogenes 1022*		3.1	3.1	100	3.1	0.2	25	50	25
Strept. faecalis 1501		0.1	0.1	0.1	≤0.05	0.1	0.4	0.2	1.6
Strept. agalactiae 1020		≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.4
Sarcina lutea ATCC9341		≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Coryn. diphtheriae P.W.8		≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Bacillus subtilis ATCC6633		0.1	0.1	≤0.05	≤0.05	0.1	0.1	≤0.05	0.2
E. coli NIHJ-JC2		100	50	12.5	25	50	25	50	>100
Salm typhosa H901		100	>100	25	50	100	25	50	>100
Kleb. pneumoniae ATCC10031		3.1	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	6.3	100
Shigella sonnei E33		50	50	12.5	12.5	25	12.5	50	>100
Proteus vulgaris OX19		50	50	3.1	3.1	6.3	3.1	25	>100
Ps. aeruginosa IAM1095		50	50	25	50	100	50	100	>100

Die folgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung. Die Rf-Werte wurden, sofern nichts anderes vermerkt ist, nach den folgenden TLC-Bedingungen gemessen:

Träger: Merck, DC-Fertigplatten

Kieselgel 60 F₂₅₄ Artikel 5715.

Entwickler:

- a: Chloroform-Methanol-konzentrierter wässriger Ammoniak (10:10:1)
- b: Chloroform-Methanol-konzentrierter wässriger Ammoniak (150:10:1)
- c: Hexan-Benzol-Aceton-Äthylacetat-Methanol (90:80:25:60:30)
- d: Benzol-Aceton (3:1)
- e: Benzol-Aceton (2:1)
- f: Chloroform-Methanol (10:1)
- g: Chloroform-Methanol (20:1).

Beispiel 1

2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin

Essigsäure (16,73 ml, 5 molarer Überschuss) wurde zu 23-Demycinosyldesmycosin (21,21 g, 35,5 Millimol), gelöst in Dichlormethan (106 ml) zugesetzt und bei Zimmertemperatur während 1,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnte wässrige Ammoniumhydroxidlösung (400 ml) gegossen und mit Chloroform (300 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde wiederum mit Chloroform (300 ml) extrahiert und mit dem vorherigen Extrakt vereint. Die vermischten Extrakte wurden mit wasserfreiem Magnesiumphosphat getrocknet und im Vakuum zur Trockne verdampft, um 2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin (24,0 g, Ausbeute: 99,3%) zu erhalten.

TLC: R_f_b = 0,13, R_f_d = 0,32.

Beispiel 2

23-O-(2,5-Dichlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin

Bis-(tributylzinn)-oxid (373,5 µl) und eine kleine Menge an 3 Å Molekularsieb wurden zu 2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin (1 g, 1,466 Millimol) gelöst in Toluol (20 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 120 bis 130 °C während 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Molekular wurde entfernt und 2,5-Dichlorphenylisocyanat (413,4 mg, 1,5 molarer Überschuss) wurde zum Filtrat zugesetzt und bei Zimmertemperatur während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnte wässrige Ammoniumhydroxidlösung (100 ml) gegossen und zweimal mit Chloroform (50 ml) extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit wasser-

freiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand, gelöst in einer kleinen Menge Benzol, wurde über eine Säule aus Silicagel (50 g) geführt und mit Benzol-Aceton (10:1) eluiert. Fraktionen, welche ein R_f 0,39 aufwiesen wurden gesammelt und im Vakuum zur Trockene verdampft. Das derart erhaltene 2',4'-O-Diacetyl-23-O-(2,5-dichlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin, gelöst in Methanol (20 ml) wurde über Nacht bei 65 °C am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zu verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (60 ml) zugesetzt und das Gemisch zweimal mit Chloroform (60 ml) extrahiert. Die Chloroformschicht wurde durch Zusatz von wasserfreiem Magnesiumsulfat entwässert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand, gelöst in einer kleinen Menge Chloroform, wurde über eine Säule aus Silicagel (50 g) geleitet und mit Chloroform-Methanol (40:1 bis 20:1) chromatographiert. Die Fraktionen mit R_f 0,42 wurde gesammelt und im Vakuum konzentriert, um 23-O-(2,5-Dichlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin (264,2 mg, Ausbeute: 22,9%) zu erhalten.

TLC: R_f_b = 0,42, R_f_c = 0,07

NMR (100MHz, CDCl₃) δppm; 1.83 (s., 3H), 2.51 (s., 6H), 4.26 (d., 2H), 4.27 (d., 1H), 4.97 (m., 1H), 5.83 (d., 1H), 6.30 (d., 1H), 6.99 (d.d., = 1H), 7.16 (s., 1H), 7.28 (d., 1H), 7.32 (d., 1H), 8.20 (d., 1H), 9.70 (s., 1H).

Beispiel 3

2',4'-O-Diacetyl-23-O-butylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin

Bis-(tributylzinn)-oxid (994,6 µl) und eine kleine Menge 3 Å Molekularsieb wurden zu 2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin (2,663 g, 3,904 Millimol), gelöst in Toluol (56 ml) zugesetzt und in einem Ölbad während 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Molekularsiebes wurde Butylisocyanat (89,6 µl, 1,5 molarer Überschuss) zu einem Achtel des Filtrates zugesetzt und bei Zimmertemperatur während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (20 ml) zugesetzt und zweimal mit Chloroform (20 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde diese im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde über eine Silicagelplatte (Merck, Artikel 5717) gegeben und mit Benzol-Aceton (3:1) entwickelt. Die Bande, welche ein R_f 0,55 aufwies, wurde abgekratzt, gesammelt und mit Chloroform-Methanol (2:1) extrahiert. Das Eluat wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, um 2',4'-O-Diacetyl-23-O-butylcarbamoyl-23-

demycinosyldesmycosin (286,3 mg, Ausbeute: 75,1%) zu erhalten.

TLC: $R_f_d = 0,55$.

Im obigen Beispiel 3 wurde Butylisocyanat durch p-Chlorphenylisocyanat (112,4 mg), p-Fluorphenylisocyanat (83,3 µl), p-Tolylisocyanat (92,4 µl), S-(–)-α-Methylbenzylisocyanat (107,7 µl), Äthoxycarbonylmethylisocyanat (94,6 µl), Propylisocyanat (62,3 µl) und Benzylthioisocyanat (109,8 µl) ersetzt, um die folgenden Verbindungen der Beispiele 4 bis 10 zu erhalten.

Beispiel 4

2',4'-O-Diacetyl-23-O-(p-chlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin (266,9 mg, Ausbeute: 65,4%), TLC: $R_f_d = 0,61$.

Beispiel 5

2',4'-O-Diacetyl-23-O-(p-fluorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin (231,1 mg, Ausbeute: 57,8%), TLC: $R_f_d = 0,59$.

Beispiel 6

2',4'-O-Diacetyl-23-O-(p-tolylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin (208,3 mg, Ausbeute: 52,3%), TLC: $R_f_d = 0,61$.

Beispiel 7

2',4'-O-Diacetyl-23-O-[S-(–)-α-methylbenzylcarbamoyl]-23-demycinosyldesmycosin (174,3 mg, Ausbeute: 43,1%), TLC: $R_f_d = 0,56$.

Beispiel 8

2',4'-O-Diacetyl-23-O-äthoxycarbonylmethylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin (172,2 mg, Ausbeute: 43,5%), TLC: $R_f_d = 0,46$.

Beispiel 9

2',4'-O-Diacetyl-23-O-propylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin (220,4 mg, Ausbeute: 58,9%), TLC: $R_f_d = 0,52$.

Beispiel 10

2',4'-O-Diacetyl-23-O-benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin (131,1 mg, Ausbeute: 32,3%), TLC: $R_f_d = 0,67$.

Beispiel 11

23-O-Butylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin
Methanol (5 ml) wurde zu 2',4'-O-Diacetyl-23-O-butylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin (266,3 mg) zugesetzt und das Gemisch über Nacht bei 55 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedunstet und der Rückstand in Chloroform (20 ml) aufgelöst und die Lösung mit verdünntem wässrigem Ammoniumhydroxid gewaschen. Die wässrige Schicht wurde wiederum mit Chloroform (20 ml) extrahiert und mit dem ersten Extrakt vereint, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum zur Trockene verdampft, um 23-O-Butylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin (206,0 mg, Ausbeute: 86,7%) zu erhalten.

TLC: $R_f_b = 0,35$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.8.0 (s., 3H, CH_3 -12), 2.50 (s., 6H, -N(CH_3)₂), 4.17 (br.m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.3 Hz, H-1), 4.75 (br.m., 1H, NH), 4.84 (m., 1H, H-15), 5.83 (d., 1H, J = 11.0 Hz, H-13), 6.28 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-10), 7.30 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-11), 9.70 (s., 1H, CHO).

Im obigen Beispiel 11 wurde 2',4'-O-Diacetyl-23-O-butylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin durch die Ver-

bindung aus Beispiel 4 (246,9 mg), die Verbindung aus Beispiel 5 (197,8 mg), die Verbindung aus Beispiel 6 (165,0 mg), die Verbindung aus Beispiel 7 (141,0 mg), die Verbindung aus Beispiel 8 (138,2 mg), die Verbindung aus Beispiel 9 (187,1 mg) und die Verbindung aus Beispiel 10 (117,7 mg) ersetzt, um die Produkte der folgenden Beispiele 12 bis 18 zu erhalten.

Beispiel 12

23-O-(p-Chlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: 171,8 mg, Ausbeute: 77,4%.

TLC: $R_f_b = 0,32$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.82 (s., 3H, CH_3 -12), 2.50 (s., 6H, N(CH_3)₂), 4.25 (br.m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.3 Hz, H-1'), 4.98 (m., 1H, H-15), 5.87 (d., 1H, J = 1.08 Hz, H-13), 6.30 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-10), 7.10 (s., 1H, NH), 7.23 (d., 2H, p-Chlorophenyl 3, 5-H), 7.30 (d., J = 15.7 Hz, H-11), 7.30 (d., 2H, p-Chlorophenyl 2, 6-H), 9.69 (s., 1H, CHO).

Beispiel 13

23-O-(p-Fluorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: 158,2 mg, Ausbeute: 89,1%.

TLC: $R_f_b = 0,31$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.82 (s., 3H, CH_3 -12), 2.50 (s., 6H, N(CH_3)₂), 4.25 (br.m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.1 Hz, H-1'), 4.98 (m., 1H, H-15), 5.87 (d., 1H, J = 10.1 Hz, H-13), 6.30 (d., 1H, J = 16.0 Hz, H-10), 6.9~7.1 (m., 3H, NH und p-Fluorophenyl 3, 5-H), 7.2~7.4 (m., 2H, p-Fluorophenyl 2, 6-H), 7.31 (d., 1H, J = 16.0 Hz, H-11), 9.70 (s., 1H, CHO).

Beispiel 14

23-O-(p-Tolylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: 142,2 mg, Ausbeute: 90,6%.

TLC: $R_f_b = 0,35$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.82 (s., 3H, CH_3 -12), 2.30 (s., 3H, CH_3 -) , 2.50 (s., 6H, N(CH_3)₂), 4.25 (m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.1 Hz, H-1'), 4.98 (m., 1H, H-15), 5.86 (d., 1H, J = 10.8 Hz, H-13), 6.29 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-10), 6.76 (br.s., 1H, NH), 7.10 (d., 2H, p-tolyl 3, 5-H), 7.27 (d., 2H, p-tolyl 2, 6-H), 7.31 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-11), 9.69 (s., 1H, CHO).

Beispiel 15

23-O-[S-(–)-α-Methylbenzylcarbamoyl]-23-demycinosyldesmycosin: 113,6 mg, Ausbeute: 89,6%.

TLC: $R_f_b = 0,36$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.48 (d., 3H, J = -CH-
6.9 Hz, ) , 1.74 (s., 3H, CH_3 -12), 2.49 (s., 6H, N(CH_3)₂), 4.11 (m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.4 Hz, H-1'), -CH-
4.6~5.2 (m., 5H, H-15, NH, ) , 5.79 (d., 1H, J = 10.6 Hz, H-13), 6.27 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-10), 7.28 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-11), 7.30 (s., 5H, Phenyl-proton), 9.70 (s., 1H, CHO).

Beispiel 16

23-O-Äthoxycarbonylmethylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin: 111,6 mg, Ausbeute: 89,6%.

TLC: $R_f_b = 0,30$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δppm: 1.29 (t., 3H, J = 7.1 Hz, CH_3CH_2 -), 1.81 (s., 3H, CH_3 -12), 2.50 (s., 6H, N(CH_3)₂), 3.94 (d., 2H, J = 5.9 Hz, -CH₂NH-), 4.20 (m.,

2H, H-23), 4.22 (q., J = 7.1 Hz, CH₃CH₂-), 4.27 (d., 1H, J = 7.3 Hz, H-1'), 4.96 (m., 1H, H-15), 5.29 (br.t., 1H, NH), 5.81 (d., 1H, J = 9.8 Hz, H-13), 6.29 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-O), 7.30 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-11), 9.70 (s., 1H, CHO).

Beispiel 17

23-O-propylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin:
145,2 mg, Ausbeute: 87,1%.

TLC: R_f = 0,32

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.80 (s., 3H, CH₃-12), 2.50 (s., 6H, N(CH₃)₂), 4.16 (br.m., 2H, H-23), 4.25 (d., 1H, J = 7.6 Hz, H-1'), 4.80 (br.m., 1H, NH), 4.95 (m., 1H, H-15), 5.83 (d., 1H, J = 10.3 Hz, H-13), 6.29 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-10), 7.30 (d., 1H, J = 15.5 Hz, H-11), 9.69 (s., 1H, CHO).

Beispiel 18

23-O-Benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin:
97,0 mg, Ausbeute: 91,6%. TLC: R_f = 0,37.

Beispiel 19

2',4'-O-Diacetyl-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyldesmycosin-dimethylacetal

2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin (5 g) wurde in einem Gemisch von Trifluoressigsäure (2,5 ml) und Methanol (100 ml) gelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur während 4,5 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch TLC-Entwicklung mit Chloroform-Methanol (20:1) überwacht bis zur vollständigen Umwandlung in das Dimethylacetal und anschliessend in alkalisches Eiswasser (pH 9 bis 10 mit wässrigem Ammoniumhydroxid, 250 ml) gegossen und zweimal mit Chloroform (250 ml) extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat entwässert und im Vakuum zur Trockene verdampft, um schaumiges 2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyldesmycosin-dimethylacetal zu erhalten, welches unmittelbar in Dichloräthan (25 ml) aufgelöst wurde. Die Lösung wurde in die Lösung von 1,1'-Carbodiimidazol (1189 mg, äquimolare Menge) in Dichloräthan (50 ml) eingetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch bei 50 °C während 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Silicagel-TLC, entwickelt mit Chloroform-Methanol (20:1) überwacht, um den Endpunkt der Reaktion festzustellen, und mit verdünnter HCl (pH 2 bis 3) und verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (pH 8 bis 10) gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft, um pulverförmiges 2',4'-O-Diacetyl-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyldesmycosin-dimethylacetal (4,43 g) zu erhalten.

TLC: R_f = 0,50

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.83 (s., 3H), 2.05 (s., 6H), 2.34 (s., 6H), 3.21 (s., 3H), 3.29 (s., 3H), 4.38 (d., 1H), 4.49 (2H), 5.76 (d., 1H), 6.32 (d., 1H), 7.09 (s., 1H), 7.24 (d., 1H), 7.37 (s., 1H), 8.10 (s., 1H).

Beispiel 20

23-O-Benzylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin

Die acetalisierte Verbindung von Beispiel 19 (200 mg) und Benzylamin (0,04 ml) wurde zu Dichloräthan (2,6 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 70 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (15 ml) gegossen, der pH durch Zusatz von 1 N-HCl auf 2 eingestellt, und das Gemisch sodann dreimal mit Chloroform (5 ml) extrahiert. Die Chloroformschichten wurden vereint, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-TLC, entwickelt mit Benzol-Aceton (2:1), gereinigt, um pulverförmiges 2',4'-O-Diacetyl-23-O-benzylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin-

dimethylacetal zu erhalten, welches sofort in Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren während 30 Minuten hydrolysiert wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen, auf ein alkalisches pH (pH 9 bis 10) und dreimal mit Chloroform (10 ml) extrahiert. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum konzentriert, um 2',4'-O-Diacetyl-23-O-benzylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin zu ergeben. Ausbeute: 30%.

TLC: R_f = 0,42

Das oben erhaltene Produkt wurde in Methanol (5 ml) gelöst und über Nacht bei 55 °C gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Chloroform (10 ml) gelöst und die Lösung mit verdünntem wässrigem Ammoniumhydroxid (pH 9 bis 10) gewaschen. Das Gemisch wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft, um pulverförmiges 23-O-Benzylcarbamoyl-23-demycinosyldesmycosin zu erhalten.

Ausbeute: 67%

TLC: R_f = 0,27

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.78 (s., 3H), 2.49 (s., 6H), 4.18 (2H), 4.25 (d., 1H), 4.36 (d., 2H), 4.93 (m., 1H), 5.09 (m., 1H), 5.81 (d., 1H), 6.72 (d., 1H), 7.27 (d., 1H), 7.29 (s., 5H), 9.69 (s., 1H).

Im obigen Beispiel wurde Benzylamin (0,04 ml) ersetzt durch 2-Aminomethylthiophen (90 mg) bzw. 2-Amino-thiazol [36,5 mg, unter Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin (30 mg)], N-Methylbenzylamin (0,047 ml), N-Methylanilin [0,04 ml, unter Zusatz von 4-Dimethylaminopyridin (8 mg)] und R(+)-α-Methylbenzylamin (0,047 ml) um die entsprechenden Produkte der folgenden Beispiele 21 bis 25 zu erhalten. In diesen Beispielen bedeutet Acetal () in TLC das Zwischenprodukt für das Produkt, d.h. 2',4'-O-Diacetyl-23-O-substituiertes Carbamoyl-23-demycinosyldesmycosin-dimethylacetal.

Beispiel 21

23-O-(2-Thienylmethylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: Ausbeute: 62%

TLC: R_f = 0,26 (Acetal: R_f = 0,56)

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.79 (s., 3H), 2.50 (s., 6H), 4.22 (2H), 4.25 (d., 1H), 4.52 (d., 2H), 4.95 (m., 1H), 5.18 (br., 1H), 5.79 (d., 1H), 6.28 (d., 1H), 5.95 (s., 1H), 6.97 (s., 1H), 7.27 (s., 1H), 7.28 (d., 1H), 9.69 (s., 1H).

Beispiel 22

23-O-(2-Thiazolylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: Ausbeute: 47%

TLC: R_f = 0,18 (Acetal: R_f = 0,54)

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.82 (s., 3H), 2.56 (s., 6H), 4.08~4.64 (4H), 4.98 (t.d., 1H), 5.86 (d., 1H), 6.30 (d., 1H), 6.95 (d., 1H), 7.28 (d., 1H), 7.39 (d., 1H), 9.70 (s., 1H).

Beispiel 23

23-O-(N-Methylbenzylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: Ausbeute: 55%

TLC: R_f = 0,30 (Acetal: R_f = 0,66)

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.79 (br.s., 3H), 2.49 (s., 6H), 2.84, 2.94 (s., 3H), 4.22 (2H), 4.25 (d., 1H), 4.45 (br.s., 2H), 4.75~5.20 (1H), 5.52~5.93 (1H), 6.27 (d., 1H), 7.26 (s., 5H), 9.69 (s., 1H).

Beispiel 24

23-O-(N-Methylphenylcarbamoyl)-23-demycinosyldesmycosin: Ausbeute: 73%

TLC: $R_f = 0,29$ (Acetal: $R_f = 0,77$)

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.74 (s., 3H), 2.50 (s., 6H), 3.30 (s., 3H), 4.22 (2H), 4.25 (d., 1H), 4.84 (t.d., 1H), 5.69 (d., 1H), 6.27 (d., 1H), 6.96 ~ 7.72 (m., 6H), 9.71 (s., 1H).

Beispiel 25

23-O-[R(+)- α -Methylbenzylcarbamoyl]-23-demycinosyl-desmycosin: Ausbeute: 61%

TLC: $R_f = 0,28$ (Acetal: $R_f = 0,62$)

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48 (d., 3H), 1.78 (br.s., 3H), 2.50 (s., 6H), 4.13 (2H), 4.25 (d., 1H), 4.50 ~ 5.24 (m., 3H), 5.84 (br.d., 1H), 6.27 (d., 1H), 7.31 (s., 5H), 9.70 (s., 1H).

Beispiel 26

23-O-Benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyl-desmycosin
2',4'-O-Diacetyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (100 mg), erhalten in Beispiel 19, wurde in Dichloräthan (0,5 ml) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von 1,1'-Thiocarbonylimidazol (31,4 mg, 1,2 molarer Überschuss) in Dichloräthan (1 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 50 °C während 6 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Silicagel-TLC, entwickelt mit Chloroform-Methanol (20:1) zur Beobachtung des Endpunktes der Reaktion überwacht, dann Benzylamin (0,03 ml) und 4-Dimethylaminopyridin (4 mg) zum Reaktionsgemisch zugesetzt und das Ganze über Nacht bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (15 ml) gegossen, durch Zusatz von 1 N HCl auf pH 2 gebracht und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschichten wurden vereint, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Sammel-TLC (silica-gel collecting TLC), entwickelt mit Benzol-Aceton (2:1) gereinigt, um 2',4'-O-Diacetyl-23-O-benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal zu erhalten. Ausbeute: 54%.

TLC: $R_f = 0,34$.

Die oben erhaltene Verbindung wurde sofort mit Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) (1 ml) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren während 30 Minuten hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen, auf ein alkalisches pH (pH 9 bis 10) gebracht und dreimal mit Chloroform (10 ml) extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um 2',4'-O-Diacetyl-23-O-benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyl-desmycosin zu erhalten. Diese Verbindung wurde in Methanol (5 ml) gelöst, bei 55 °C über Nacht gerührt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in Chloroform gelöst, mit verdünntem wässrigem Ammoniumhydroxid (pH 9 bis 10) gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft, um 23-O-Benzylthiocarbamoyl-23-demycinosyl-desmycosin zu erhalten. Ausbeute: 53%.

TLC: $R_f = 0,29$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79 (s., 3H), 2.50 (s., 6H), 4.25 (d., 1H), 4.31 ~ 4.64 (4H), 4.96 (m., 1H), 5.52 ~ 6.00 (1H), 6.28 (d., 1H), 7.27 (d., 1H), 7.33 (s., 6H), 9.68 (s., 1H).

Beispiel 27

23-[D(-)- α -Methoxycarbonylbenzylcarbamoyl]-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 20 wurde Benzylamin (0,04 ml) ersetzt durch D(-)- α -Methoxycarbonyl-benzylamin (80,3 mg) und 23-[D(-)- α -Methoxycarbonylbenzylcarbamoyl]-23-demycinosyl-desmycosin (45,6 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,29$

NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75 (s., 3H), 2.50 (s., 6H), 3.73 (s., 3H), 4.0 ~ 4.4 (m., 2H), 4.25 (d., 1H), 4.7 ~ 5.1 (m., 1H), 5.32 (d., 1H), 5.6 ~ 5.9 (m., 2H), 6.27 (d., 1H), 7.2 ~ 7.6 (m., 6H), 9.70 (s., 1H).

Beispiel 28

23-O-Hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin

Die Acetalverbindung (300 mg) aus Beispiel 19 und Hexamethylenimin (60,5 μ l) wurden zu Dichloräthan (3 ml) zugesetzt und bei 70 °C während 2 Tagen (2 days overnights) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (15 ml) gegossen, das pH durch Zusatz von 1 N-HCl auf 2 eingestellt und das Gemisch dreimal mit Chloroform (5 ml) extrahiert. Die Chloroformschichten wurden vereint, mit verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Sammel-TLC (silica-gel collecting TLC), entwickelt mit Hexan-Benzol-Äthylacetat-Methanol-Aceton (90:80:60:30:25) gereinigt, um pulverförmiges 2',4'-Di-O-acetyl-23-O-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (73,6 mg) zu erhalten. Diese Substanz wurde sofort in Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) (1 ml) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren während 30 Minuten hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen, auf ein alkalisches pH (pH 9 bis 10) gebracht durch Zusatz von wässrigem Ammoniumhydroxid und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschichten wurden durch Zusatz von wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 2',4'-Di-O-acetyl-23-O-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (57,4 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,62$.

Die obige Verbindung wurde in Methanol (5 ml) gelöst und bei 55 °C über Nacht gerührt. Das Methanol wurde abdestilliert und der Rückstand in Chloroform (10 ml) gelöst und die Lösung mit verdünntem wässrigem Ammoniumhydroxid (pH 9 bis 10) gewaschen. Nach dem Trocknen mit wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Gemisch im Vakuum zur Trockene verdampft, um pulverförmiges 23-O-Hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (43,8 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,35$

NMR (FX-100, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58 (br.m., $-(CH_2)_4-$), 1.81 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2.50 (s., 6H, $N(CH_3)_2$), 3.40 (m., 4H, $-CH_2-N-CH_2-$), 4.20 (m., 3H, H-1, H-23), 4.97 (m., 1H, H-15), 5.86 (d., 1H, H-13, J = 10.7 Hz), 6.29 (d., 1H, H-10, J = 15.5 Hz), 7.31 (d., 1H, H-11, J = 15.5 Hz), 9.70 (s., 1H, CHO).

Beispiel 29

23-O-Heptamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin

Das Acetal aus Beispiel 19 (300 ml) und Heptamethylenimin (67,8 μ l) wurden zu Dichloräthan (3 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 70 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (15 ml) gegossen, durch Zusatz von 1 N-HCl auf pH 2 eingestellt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wurde vereint, mit verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung gewaschen und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Sammel-TLC, entwickelt mit Benzol-Aceton (2:1) gereinigt, um pulverförmiges 2',4'-Di-O-acetyl-23-O-heptamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (53,7 mg) zu erhalten.

Die erhaltene Substanz wurde sofort in Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) (1 ml) gelöst und bei Zimmertemperatur

unter Rühren während 30 Minuten hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen, mit wässrigem Ammoniumhydroxid auf ein alkalisches pH (pH 9 bis 10) gebracht und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden durch Zusatz von wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 2',4'-Di-O-acetyl-23-O-heptamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (42,8 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,64$

Die erhaltene Substanz, gelöst in Methanol (5 ml) wurde bei 55 °C über Nacht gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Chloroform (10 ml) gelöst und die Lösung mit verdünntem wässrigem Ammoniak (pH 9 bis 10) gewaschen. Das Gemisch wurde mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft, um pulverförmiges 23-O-Heptamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (43,8 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,35$

NMR (FX-100, $CDCl_3$) δ_{ppm}^{TMS} : 1.53 (br.m., $-(CH_2)_5-$), 1.80 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2.50 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 3.36 (m., 4H, $-CH_2-N-CH_2-$), 4.21 (m., 3H, H-1', H-23), 4.95 (m., 1H, H-15), 5.85 (d., 1H, H-13, $J = 10.3$ Hz), 6.29 (d., 1H, H-10, $J = 15.4$ Hz), 7.31 (d., 1H, H-11, $J = 15.4$ Hz), 9.70 (s., 1H, CHO).

Beispiel 30

2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-demycinosyl-desmycosin

Essigsäureanhydrid (1,36 ml, 2,5 molarer Überschuss) wurde tropfenweise zu 4'-Deoxy-23-demycinosyl-desmycosin (3,35 g), gelöst in Dichlormethan (20 ml) unter Eiskühlung zugesetzt und das Gemisch während 2,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (40 ml) gegossen und zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-demycinosyl-desmycosin (3,56 g) zu erhalten.

NMR (FX-100, $CDCl_3$) δ_{ppm}^{TMS} : 1.82 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2.08 (s., 3H, $OCOCH_3$), 2.25 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 3.74 (d., 2H, H-23), 4.24 (d., 1H, H-1'), 4.75 (d.d., H, H-2'), 4.96 (d.t., 1H, H-15), 5.88 (d., 1H, H-13), 6.32 (d., 1H, H-10), 7.34 (d., 1H, H-11), 9.69 (s., 1H, CHO)
Masse (CI): 624 (MH^+), 606, 582, 218, 200.

Beispiel 31

2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal

Trifluoressigsäure (2,5 ml) wurde zu 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-demycinosyl-desmycosin (5 g), gelöst in Methanol (100 ml) zugesetzt und bei Zimmertemperatur während 4,5 Stunden gerührt. Der Endpunkt der Reaktion wurde durch Silicagel-TLC überwacht, welche das Verschwinden eines Fleckens des Ausgangsmaterials und die Abwesenheit des Flecken bei $R_f = 0,43$ anzeigt. Das Reaktionsgemisch wurde in verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (250 ml) gegossen und zweimal mit Chloroform (250 ml) extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft, um schaumiges 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (4,7 g) zu erhalten.

1,1'-Carbonyldiimidazol (1,43 g, 1,2 molarer Überschuss) wurde zu dem obigen Acetal, gelöst in Dichloräthan (25 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 50 °C während 2 Stunden gerührt. Der Endpunkt der Reaktion wurde durch

TLC überwacht und das Reaktionsgemisch sodann mit verdünnter HCl (pH 2 bis 3) und verdünntem wässrigem Ammoniumhydroxid (pH 8 bis 10) gewaschen. Die Dichloräthanschicht wurde sodann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um pulverförmiges 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (4,4 g) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,2$.

10

Beispiel 32

4'-Deoxy-23-O-benzylcarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin

Eine Lösung von Benzylamin (0,042 ml, 1,5 molarer Überschuss) in Dichloräthan (0,4 ml) wurde zu 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (200 mg), gelöst in Dichloräthan (2 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 70 °C während 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter HCl (pH 2 bis 3) und verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (pH 8 bis 10) gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Sammel-TLC, entwickelt mit Chloroform-Methanol (10:1) (Merck, Artikel 5717, 20 x 20 cm, zwei Platten) chromatographiert, die Bande mit $R_f = 0,41$ abgekratzt und mit Chloroform-Methanol (2:1) extrahiert. Der Extrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, um pulverförmiges 2'-O-Acetal-4'-deoxy-23-O-benzylcarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (50,8 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,41$.

Ein Gemisch von kalter Trifluoressigsäure und Wasser (9:1 Vol./Vol.) (1 ml) wurde zu dem oben erhaltenen Produkt zugesetzt und das Gemisch unter Eiskühlung während 30 Minuten gerührt. Der Endpunkt der Reaktion wurde durch TLC geprüft und das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, dann auf pH 8 bis 10 eingestellt. Das Gemisch wurde zweimal mit Chloroform extrahiert und der Extrakt mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum konzentriert. Der Rückstand, gelöst in Methanol (5 ml) wurde bei 55 °C über Nacht gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgelöst und mit verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung gewaschen. Die Chloroformschicht wurde sodann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft, um pulverförmiges 4'-Deoxy-23-O-benzylcarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (28,9 mg) zu erhalten.

TLC: $R_f = 0,57$

NMR (FX-100, $CDCl_3$); δ_{ppm} : 1.77 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2.26 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4.12 ~ 4.24 (3H, H-23, H-1'), 4.36 (d., 2H, $J = 5.9$ Hz, $Ph-CH_2-NH-$), 4.80 ~ 5.30 (m., 2H, H-15, NH), 5.83 (d., 1H, $J = 9.6$ Hz, H-13), 6.30 (d., 1H, $J = 15.2$ Hz, H-10), 7.18 ~ 7.60 (6H, Phenylproton, H-11), 9.72 (s., 1H, CHO).

55

Beispiel 33

4'-Deoxy-23-O-[L-(–)- α -phenyläthyl]-carbonyl-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 32 wurde das Benzylamin ersetzt durch L-(–)- α -Phenyläthylamin (1,5 molarer Überschuss) um ein Pulver aus 4'-Deoxy-23-O-[L-(–)- α -phenyläthyl]-carbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (34,1 mg) zu erhalten.

NMR (FX-100, $CDCl_3$, δ_{ppm}): 1.48 (d., 3H, $J = 6.6$ Hz, $Ph-CH_2-$), 1.74 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2.26 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4.04 ~ 4.40 (3H, H-23, H-1'), 4.50 ~ 5.20 (m., 3H, H-15,

Ph-CH-
NHO |
CH₃), 5.80 (d., 1H, J = 11 Hz, H-13), 6.29 (d., 1H, J = 15.7 Hz, H-10), 7.18 ~ 7.44 (6H, 1, H-11), 9.72 (s., 1H, CHO).

Beispiel 34

4'-Deoxy-23-O-(p-chlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin

p-Chloranilin (1,5 molarer Überschuss) und eine katalytische Menge Dichloräthanlösung (0,4 ml) von Dimethylaminopyridin wurden zu 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-O-(1-imidazolcarbonyl)-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (200 mg) gelöst in Dichloräthan (2 ml) zugesetzt und das Gemisch während 4 Tagen bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit verdünnter HCl (pH 2 bis 3) und verdünnter wässriger Ammoniumhydroxidlösung (pH 8 bis 10) gewaschen, die Dichloräthanlösung sodann mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde chromatographiert mit Sammel-TLC, entwickelt mit Chloroform-Methanol (10:1) (Merck, Artikel 5717, 20 × 20 cm, 2 Platten) und die Bande mit R_f = 0,4 abgekratzt und mit Chloroform-Methanol (2:1) extrahiert. Der Extrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, um ein Pulver aus 2'-O-Acetyl-4'-deoxy-23-O-(p-chlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (42,3 mg) zu erhalten.

Die erhaltene Substanz wurde hydrolysiert und die 2'-O-Acetylgruppe auf dieselbe Weise wie in Beispiel 32 entfernt, um ein Pulver aus 4'-Deoxy-23-O-(p-chlorphenylcarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin (27,8 mg) zu erhalten.

TLC: R_f = 0,56

NMR (FX-100, CDCl₃) δppm: 1.80 (s., 3H, C₁₂-CH₃), 2.26 (s., 6H, -N(CH₃)₂), 4.15 ~ 4.36 (3H, H-23, H-1'), 4.97 (1H, H-15), 5.88 (d., 1H, J = 11 Hz, H-13), 6.32 (d., 1H, J = 16.0 Hz, H-10), 6.85 (s., 1H, -NH), 7.16 ~ 7.62 (p-Chlorophenylproton, H-11), 9.71 (s., 1H, CHO).

Beispiel 35

23-O-(β-Phenyläthylcarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 20 wurde das Benzylamin (0,04 ml) ersetzt durch β-Phenyläthylamin (0,046 ml), um 23-O-(β-Phenyläthylcarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin (53,8 mg) zu erhalten.

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.80 (s., 3H), 2.50 (s., 6H), 4.25 (d., 1H), 4.79 (t., 1H), 4.92 (d.t., 1H), 5.80 (d., 1H), 6.28 (d., 1H), 7.27 (s., 5H), 7.30 (d., 1H), 9.69 (s., 1H).

Beispiel 36

23-O-[R-(+)-α-Methyl-benzylthiocarbamoyl]-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 26 wurde das Benzylamin (0,03 ml) ersetzt durch R-(+)-α-Methylbenzylamin (0,035 ml), um die Titelverbindung zu erhalten (36,2 mg).

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.47, 1.58 (jedes d., 3H), 1.67, 1.81 (jedes s., 3H), 2.50 (s., 6H), 4.27 (d., 1H), 6.21, 6.29 (jedes d., 1H), 7.34 (s., 5H), 9.70, 9.75 (jedes s., 1H).

Beispiel 37

23-O-[S-(−)-α-Methylbenzylthiocarbamoyl]-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 26 wurde Benzylamin (0,03 ml) ersetzt durch S-(−)-α-Methylbenzylamin (0,035 ml), um die Titelverbindung (45,0 mg) zu erhalten.

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.49, 1.58 (jedes d., -CH-), 1.77 (s., C₂-CH₃), 4.25 (d., H-1'), 5.78 (d.t., H-13), 6.29 (d., H-10), 7.29, 7.32 (jedes s., Phenyl), 9.72 (s., CHO).

Beispiel 38

23-O-(N-Methylbenzylthiocarbamoyl)-23-demycinosyl-desmycosin

In Beispiel 26 wurde Benzylamin (0,03 ml) ersetzt durch N-Methylbenzylamin (0,035 ml), um die Titelverbindung (12,0 mg) zu erhalten.

NMR (100 MHz, CDCl₃) δppm: 1.72, 1.82 (jedes s., 3H), 2.62 (s., 6H), 2.91 (s., 3H), 4.29 (d., 1H), 4.50 (s., 2H), 5.59, 5.87 (jedes d., 1H), 6.21, 6.29 (jedes d., 1H), 7.31 (s., 5H), 9.70 (s., 1H).

Beispiel 39

4'-Deoxy-23-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin

Hexamethylenimin (75 µl, 1,5 molarer Überschuss) wurde zu dem in Beispiel 31 erhaltenen Acetal (160 mg), gelöst in Dichloräthan (6 ml) zugesetzt und das Gemisch bei 70 °C während 2 Tagen gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zusatz von 1 N-HCl auf pH 2 gebracht und dreimal mit Chloroform (5 ml) extrahiert. Die Chloroformschicht wurde mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um das rohe Produkt (165 mg) zu erhalten, welches durch Silicagel-Sammel-TLC (Merck, Artikel 5717, 20 × 20 cm) entwickelt mit Chloroform-Methanol (15:1) gereinigt wurde. Die Bande mit R_f = 0,3 wurde abgekratzt und mit Chloroform-Methanol (3:1) extrahiert. Der Extrakt wurde im Vakuum zur Trockene verdampft, um 2'-O-4'-Deoxy-23-O-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin-dimethylacetal (74 mg) zu erhalten, welches in Methanol (5 ml) gelöst und bei 55 °C während 15 Stunden gerührt wurde. Das Methanol wurde im Vakuum abdestilliert und Trifluoressigsäure-Wasser (9:1) (1 ml) unter Eiskühlung zum Rückstand zugesetzt, worauf das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 Minuten gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser (20 ml) gegossen, durch Zusatz von wässrigem Ammoniumhydroxid auf pH 9,5 eingestellt und dreimal mit Chloroform (10 ml) extrahiert. Die vereinten Chloroformschichten wurden mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert, um weisses schaumiges 4'-Deoxy-23-O-hexamethyleniminocarbonyl-23-demycinosyl-desmycosin (50 mg) zu erhalten.

NMR (FX-100, CDCl₃) δ^{TMS}_{ppm}: 1.4-1.8 (m., 8H, -(CH₂)₄-), 1.79 (s., 3H, C₁₂-CH₃), 2.26 (s., 6H, -N(CH₃)₂), 3.2-3.6 (m., 4H, -CH₂-N-CH₂), 4.17-4.24 (m., 3H, H-1', H-23), 4.96 (d., t., 1H, H-15), 5.86 (d., 1H, H-13), 6.31 (d., 1H, H-10), 9.72 (s., 1H, CHO).

Masse (Cl): 707 (MH⁺), 176, 158.