



(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148421 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5074/78

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 H 17/08**

(22) Indleveringsdag: 15 nov 1978

(41) Alm. tilgængelig: 04 jul 1979

(44) Fremlagt: 01 jul 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 03 jan 1978 US 866890 23 okt 1978 US 952411

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Gene Michael *Bright; US.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

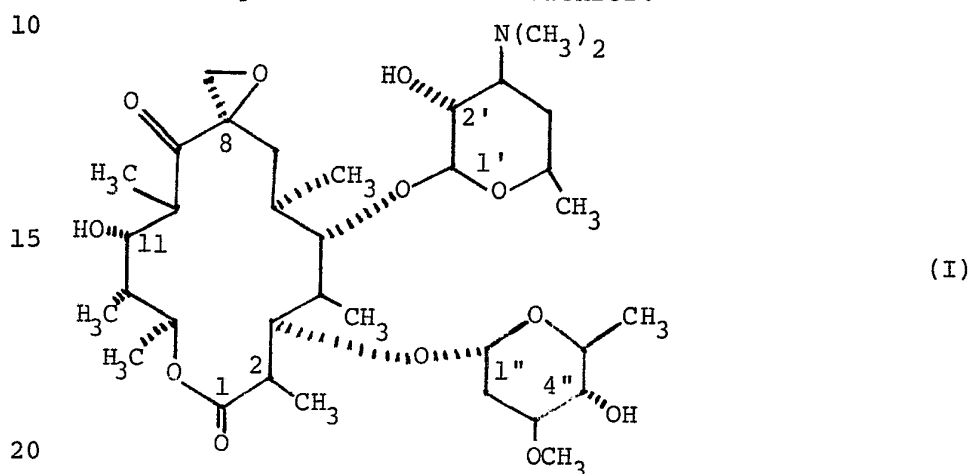
(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4"-de-
oxy-4"-(substitueret)amino-oleandomycinderi-
vater eller salte deraf**

DN 140421 B

1

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af en strukturelt særpræget gruppe af makrolider, nemlig hidtil ukendte 4"-deoxy-4"-(substitueret)amino-oleandomycinderivater, der er anvendt 5 delige som antibakterielle midler.

Oleandomycin, som er et ved gæring fremstillet makrolid-antibiotikum, blev første gang beskrevet i beskrivelsen til US-patent nr. 2.757.123. Det har en formel, hvis absolute konfiguration er vist nedenfor:



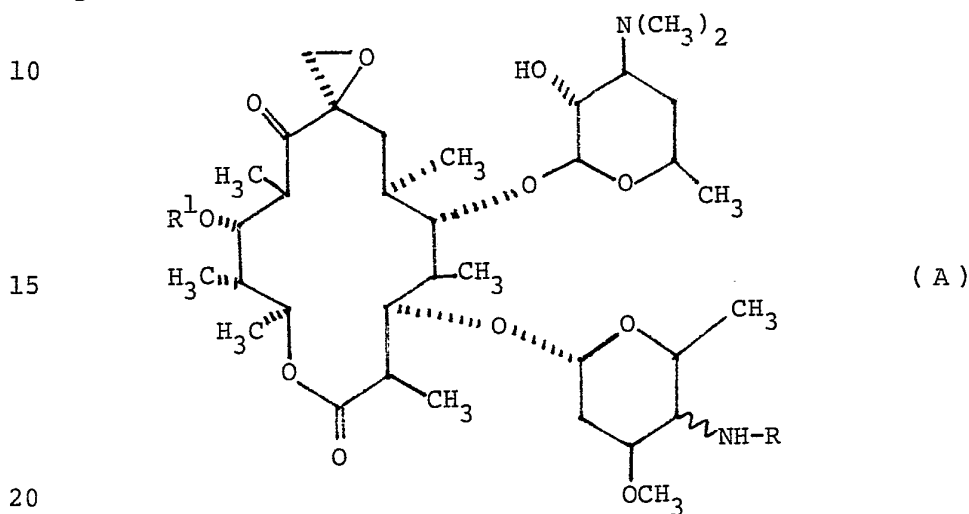
Den består af tre strukturelle hovedtræk: L-oleandrose-delen, desosamin-delen og oleandolid-delen.

Fremstillingen af derivater af oleandomycin har navnlig koncentreret sig om dannelsen af estere af en eller flere af de tre hydroxygrupper i 2'-, 4"- og 11-stillingerne. 25 Mono-, di- og triacylestere, hvor acyldelen er afledt af en lavere alifatisk carbonhydrid-monocarboxylsyre indeholdende fra 2-6 carbonatomer er beskrevet i beskrivelsen til US-patent nr. 3.022.219.

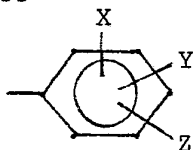
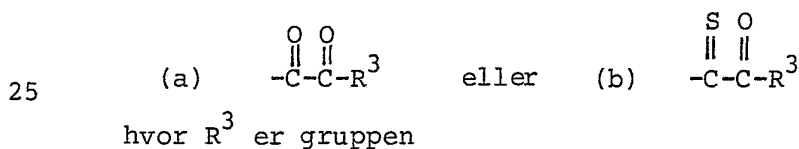
30 Aminohydrin-derivater af oleandomycin er rapporteret af Kastrons et al., Khim. Geterosikl Soedin (2), p. 168-71 (1974); C.A. 80, 145986n (1974). Forbindelserne, for hvilke der ikke rapporteres nogen anvendelighed, fremstilles ved at behandle oleandomycin med en dialkylamin eller en hetero- 35 cyclisk amin i et tillukket rør i 20 timer ved 30°C. Reaktionsstedet er epoxid-delen i 8-stillingen.

Der er nu fundet en række oleandomycinderivater, som alle viser værdifuld antibakteriel virkning in vitro, og hvoraf mange viser in vivo-virkning ved parenteral eller

oral indgift, navnlig mod Gram-positive mikroorganismer. De har et noget andet virkningsspektrum, med bedre virkning over for en række mikroorganismer end oleandomycin og de nævnte mono-, di- og triacylestere af oleandomycin. De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser har den nedenfor angivne formel A, hvor bølgelinien, som forbinder den substituerede aminogruppe med 4"-stillingen, angiver, at begge epimere former er indbefattet.



i hvilken formel R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkanoyl-gruppe med 2 eller 3 carbonatomer, og R betegner gruppen



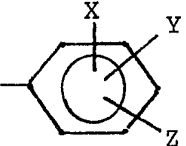
30

en heterocyclisk gruppe eller en alkylgruppe med fra 1-4 carbonatomer, idet X og Y er ens eller forskellige og betegner et hydrogen-, chlor-, brom- eller fluoratom eller en alkyl- eller alkoxygruppe med fra 1-4 carbonatomer, og Z betegner det samme som X eller en dimethylamino-, nitro- eller aminogruppe, og den heterocycliske gruppe er en thienyl-, furyl- eller pyridylgruppe.

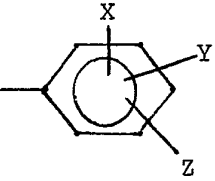
Den foreliggende opfindelse angår også fremstillingen af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de oven-

for angivne forbindelser med formlen A. Som eksempler på sådanne salte kan nævntes hydrochlorider, hydrobromider, phosphater, sulfater, formiater, acetater, propionater, butyrater, citrater, glycolater, lactater, tartrater, malater, maleater, fumarater, gluconater, stearater, mandelater, pamoater, benzoater, succinater, lactater, p-toluensulfonater og asparaginer.

Foretrukne på grund af deres større biologiske virkning i forhold til den biologiske virkning af andre her beskrevne forbindelser er forbindelser med formlen A, hvor R har de nedenfor angivne betydninger.

	R	R^3	X	Y	Z
15	$-C(=O)-C(=O)-R^3$		H	H	Z
	$-C(=S)-C(=O)-R^3$		H	Cl	alkoxy
20	$-C(=S)-C(=O)-R^3$	heterocyclisk gruppe			
	$-C(=O)-C(=O)-R^3$				

Foretrukne forbindelser er navnlig de forbindelser, hvor R^1 er en acetylgruppe eller et hydrogenatom, og R har de nedenfor angivne betydninger.

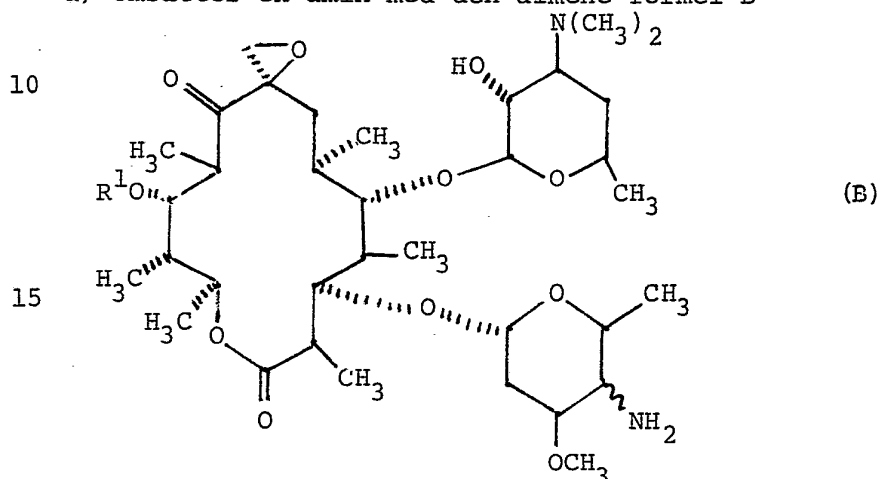
	R	R^3	X	Y	Z
30	$-C(=O)-C(=O)-R^3$		H	H	H
	$-C(=S)-C(=O)-R^3$				
35	$-C(=S)-C(=O)-R^3$	2-furyl			
	$-C(=O)-C(=O)-R^3$				
		2-thienyl			

Forbindelser med formlen A, omfattende de epimere former deraf, og deres farmaceutisk acceptable salte er effektive antibakterielle midler mod Gram-positive mikroorganismer, f.eks. *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyo-*

genes, in vitro, og mange er virksomme in vivo ved parenteral og oral indgift. Mange af forbindelserne og deres salte er også virksomme mod visse Gram-negative mikroorganismer, som f.eks. coccer, f.eks. *Pasteurella multocida* og *Neisseria sicca*.

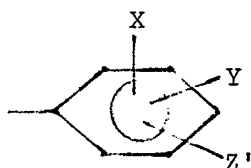
De omhandlede oleandomycinderivater med formelen A fremstilles ifølge opfindelsen ved, at man

a) omsætter en amin med den almene formel B



hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, i et reaktionsindifferent opløsningsmiddel med et acyleringsmiddel indeholdende acylgruppen $R^3-C(=O)-C(=O)-$ eller $R^3-C(=O)-C(=S)-$, hvor R^3 har den ovenfor angivne betydning, eller

25 b) hydrogenerer en forbindelse med formelen A, hvor R^3 er gruppen



i hvilken X og Y har den ovenfor angivne betydning, og Z' er en nitrogruppe, i nærværelse af en ædelmetal-katalysator til fremstilling af den tilsvarende aminoforbindelse, eller

c) omsætter en til en forbindelse med formelen A svarende 2'-alkanoylforbindelse, hvor alkanoylgruppen indeholder 2 eller 3 carbonatomer, med methanol til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med formelen A,

og om ønsket overfører den opnåede forbindelse i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Som egnede acyleringsmidler i fremgangsmåde a) kan nævnes blandede anhydrider, sure azider eller carboxylsyrer sammen med carbodiimider eller alkoxyacetylenere eller med andre reagenser, som er i stand til at tilvejebringe dehydratiserende kobling, "aktiverede estere" såsom thiol-estere og phenol-estere, og syrehalogenider. Når acyl-delen har formelen $R^3-C(=O)-C(=O)-$, er det foretrukne acyleringsmiddel carboxylsyren i nærværende af et dehydratiserende koblingsmiddel, såsom et carbodiimid, en alkoxyacetylen, N,N'-carbonyldiimidazol, N,N'-carbonyl-s-triazin, N-hydroxyphthalimid, N-hydroxysuccinimid og andre af den sagkyndige velkendte midler. Foretrukne som koblingsmidler er carbodiimider, af hvilke mange er let tilgængelige. Dicyclohexylcarbodiimid er et foretrukket koblingsmiddel, eftersom et biprodukt ved reaktionen, dicyclohexylurinstof, er uopløseligt i en række opløsningsmidler, såsom dioxan, tetrahydrofuran, chloroform og diethylether, og let fjernes fra reaktionsblandingen, således at udvindingen og isoleringen af det ønskede produkt forenkles.

På tilsvarende måde giver anvendelsen af ethylcarbodiimidometyleret polystyren (Synthesis, No. 3, p. 208 [Abstract No. 4682] 1976) som koblingsmiddel en bekvem vej til de ønskede acyl-derivater, eftersom der ikke dannes noget acylurinstof-biprodukt, som kan komplicere udvindingen af det ønskede acyl-derivat.

Fordelagtige som koblingsmidler er også forskellige alifatiske carbodiimider, som bærer tertiære eller kvaternære amin-substituenten, der gør det tilsvarende urinstofderivat-biprodukt opløseligt i fortyndet syre eller vand og letter fraskillelsen af det ønskede reaktionsprodukt. Som eksempler på sådanne alifatiske carbodiimider kan nævnes 1-cyclohexyl-3-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimid, 1,3-di-(4-diethylaminocyclohexyl)carbodiimid, 1-cyclohexyl-3-(β -diethylaminoethyl)carbodiimid, 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinyl)-(4)-ethyl)carbodiimid og det tilsvarende metho-p-toluensulfonat.

Reaktionen gennemføres som nævnt i et reaktions-inert opløsningsmiddel. Ved anvendelse af et alifatisk carbodiimid, som bærer tertiære eller kvaternære amin-substituenten, benyttes

der almindeligvis fortyndet syre eller vand som opløsningsmiddel. Der kan anvendes rent vand som opløsningsmiddel, eller der kan alternativt anvendes en blanding af vand og et med vand blandbart opløsningsmiddel. I sådanne tilfælde
5 tjener vandet som co-opløsningsmiddel. Acetonitril er et anvendeligt opløsningsmiddel, når koblingsmidlet er et alifatisk carbodiimid med en kvaternær amin-substituent. Når koblingsmidlet er et andet carbodiimid end et alifatisk carbodiimid med tertiære eller kvaternære amin-substituenten,
10 kræves der et organisk opløsningsmiddel. Passende opløsningsmidler for sådanne koblingsmidler er diethylether, benzen, dioxan, tetrahydrofuran, chloroform og methylenchlorid. Alkoholer kan også anvendes som opløsningsmiddel, men er mindre hensigtsmæssige på grund af sidereaktioner med carbodi-
15 imiderne.

De dehydratiserende koblingsreaktioner gennemføres i almindelighed under milde betingelser, f.eks. ved temperaturer i området fra ca. 20°C til ca. 50°C. Molforholdet mellem dehydratiserende koblingsmiddel og acyleringsmiddel og amin
20 med formelen B ligger i området fra ca. 1:1:1 til ca. 1:1:1,5.

Når acyl-delen har formelen $R^3-C(=O)-C(=S)-$, er det foretrukne acyleringsmiddel syrechloridet med formlen $R^3-C(=O)-C(=S)-Cl$ på grund af den forholdsvis lette tilgængelighed af sådanne midler. Ved en foretrukken fremgangsmåde gennemføres reaktionen i et reaktions-inert opløsningsmiddel i nærværelse af en syreacceptor. Et overskud af aminreaktanten med formelen B kan anvendes som syreacceptor. Alternativt kan der som syreacceptor anvendes en tertiær
30 alkylamin, såsom en trialkylamin med fra 3 til 12 carbonatomer og fortrinsvis triethylamin eller andre almindeligt anvendte tertiære organiske baser, såsom pyridin, N,N-dimethylanilin eller N-methylmorpholin. Reaktionen gennemføres almindeligvis i en indifferent atmosfære med henblik på undgåelse
35 af mulige indvirkninger af atmosfærisk oxygen på reaktanterne. Alternativt kan acylering af en forbindelse med formelen B med et syrehalogenid gennemføres under Schotten-Baumannbetingelser, som er velkendte af den sagkyndige.

Molforholdet mellem acylthioformylchlorid-reaktanten og amin-reaktanten med formelen B kan variere inden for vide grænser, f.eks. fra ca. 1:1 til ca. 1:10. Molforhold på mindre end 1:1 undgås af økonomiske grunde for at sikre maksimal reaktion af amin-reaktanten, som normalt er den af reaktanterne, som er den mindst let tilgængelige. Forhold over 1:10 anvendes sjældent, eftersom de ikke synes at forbedre udbyttet af slutproduktet. Anvendelse af en anden syreacceptor end selve amin-reaktanten med formelen B giver tilfredsstillende udbytter af produktet ved anvendelse af molforhold fra ca. 1:1 til ca. 1:3 mellem amin-reaktanten og acyleringsmidlet. Reaktionen er i det væsentlige en acyleringsreaktion.

Som egnede reaktions-inerte opløsningsmidler, dvs. opløsningsmidler som ikke reagerer i nogen kendelig udstrækning med reaktanterne eller de dannede produkter, kan nævnes dimethylethere af ethylenglycol, tetrahydrofuran, n-dibutylether, diethylether, toluen, acetonitril og methylenchlorid. De væsentlige kriterier for opløsningsmidlet er, at det forbliver flydende ved de forholdsvis lave temperaturer, ved hvilke reaktionen gennemføres, og at det selvsagt skal opløse reaktanterne i kendelig udstrækning, eventuelt fuldstændigt.

Reaktionen gennemføres ved temperaturer i området fra ca. -30°C til ca. 50°C . Dette temperaturområde giver en tilfredsstillende reaktionshastighed og eliminerer eller minimerer sidereaktioner.

Hydrogeneringen ifølge fremgangsmåde b) gennemføres let i nærværelse af en ædelmetal-katalysator, som f.eks. palladium, særlig palladium-på-carbon, i et reaktions-inert opløsningsmiddel ved omgivelsernes temperatur.

Til gennemførelse af fremgangsmåde c) kan der hensigtsmæssigt gås ud fra 2'-acetylderivatet svarende til en forbindelse med formelen A, og fremgangsmåden kan eksempelvis gennemføres ved omrøring af derivatet med methanol ved stuetemperatur.

De nødvendige glyoxylsyre-reaktanter med formelen $\text{R}^3\text{-C(=O)-C(=O)-OH}$ er kendte forbindelser eller kan, når de ikke er kendte, let opnås ved de af sagkyndige velkendte

fremgangsmåder. Eksempler på fremgangsmåder til fremstilling af glyoxylsyre eller α -ketosyrer med den angivne formel er omtalt af Waters, i Chemical Reviews, 41, p. 585-598 (1947).

- 5 De nødvendige acylthioformylchlorid-reaktanter med formelen $R^3-C(=O)-C(=S)-Cl$ fremstilles i overensstemmelse med den fremgangsmåde, der er beskrevet af Oka et al. i Tetrahedron Letters, p. 2783-2786 (1976), ved hvilken fremgangsmåde en passende keton med formelen $R^3-C(=O)-CH_3$ omsættes med 10-15 molækvivalenter thionylchlorid i nærværelse af 0,02 molækvivalent pyridin ved tilbagesvalingstemperatur.

- Når udgangsaminen med formelen B er en blanding af epimere, giver de før beskrevne acyleringsreaktioner en blanding af epimere (repræsenteret ved en bølgelinie i for-
15 mel A-forbindelserne), hvilken blanding om ønsket kan adskilles. En bekvem metode til adskillelse af epimererne består i søjlechromatografi af en chloroformopløsning af råproduktet på silicagel og eluering med passende opløsningsmidler, f.eks. chloroform-3% methanol. Det bemærkes, at selv
20 om forbindelserne er angivet som 4"-substituerede aminoderivater i den foreliggende beskrivelse, så er fremstillingen af både epimere og blandinger deraf indbefattet. Det er klart, at hvis man begynder med en given C_{4n} -epimer af formelen B, så dannes der ved acylering den tilsvarende C_{4n} -substituerede forbindelse med formel A.

- Syreadditionssalte af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen fremstilles let ved at behandle forbindelserne med formel A med mindst en ækvimolær mængde af den valgte syre i et reaktions-inert opløsningsmiddel for forbindelse med formel A. Hvis der er mere end én basisk gruppe i en forbindelse med formel A, kan der ved tilsætning af tilstrækkelig syre til neutralisation af hver basisk gruppe opnås poly-syreadditionssalte. Syreadditionssaltene udvindes ved filtrering, såfremt de er uopløselige i det
30 reaktions-inerte opløsningsmiddel, ved udfældning ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel for saltet, eller ved afdampning af opløsningsmidlet.

11-Monoalkanoyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin-reak-
tanten med formel B kan fremstilles ved reduktiv aminering
af dentilsvarende 11-monoalkanoyl-4"-deoxy-4"-oxo-oleando-
mycin under anvendelse af palladium-på-carbon, hydrogen
5 (fra ca. 0,07 til ca. 35 kg/cm²) og ammoniumacetat i et pas-
sende opløsningsmiddel, f.eks. methylalkohol eller isopro-
pylalkohol. Alternativt kan natriumcyanoborhydrid anvendes
som reduktionsmiddel i stedet for palladium-på-carbon og
hydrogen. De til reaktanten med formel B svarende 11,2'-
10 dialkanoyl- og 2'-monoalkanoylderivater kan fremstilles
på samme måde ud fra tilsvarende 11,2'-dialkanoyl- og 2'-
monoalkanoyl-4"-deoxy-4"-oxo-oleandomyciner. Disse kan omdan-
nes til forbindelser med formel A ved anvendelse af en fremgangs-
måde analog med fremgangsmåde a) efterfulgt af fremgangsmåde c). Det deesteri-
15 ficerede derivat fremstilles hensigtsmæssigt ved solvolyse af
det tilsvarende 2'-monoalkanoyl-derivat.

Stereokemien af de udgangsmaterialer, der fører til
de ifølge opfindelsen fremstillede antibakterielle midler,
er den samme som for det naturlige materiale. Oxidation af
20 4"-hydroxygruppen i oleandomycin til en
keton og påfølgende omdannelse af denne keton til 4"-ami-
ner giver mulighed for, at 4"-substituentens stereokemi kan
ændre sig fra det naturlige produkts stereokemi. Når 4"-
oxo-reaktanterne omdannes til aminer, er det derfor muligt,
25 at der opstår epimere aminer. I praksis er det iagttaget,
at begge epimere aminer er til stede i produktet i va-
rierende forhold afhængig af hvilken syntesemåde, der er
benyttet. Hvis det isolerede produkt overvejende består af
en af epimererne, kan denne epimer renses ved hjælp af så-
30 danne metoder som gentagen udkrystallisation fra et passen-
de opløsningsmiddel til et konstant smeltepunkt. Den anden
epimer, dvs. den der er til stede i mindre mængde i det
oprindeligt isolerede materiale, er det overvejende produkt
i moderluden. Den kan udvindes af moderluden ved hjælp af
35 fremgangsmåder, som er kendt af den sagkyndige, som f.eks.
ved inddampning af moderluden og gentagen udkrystallisation
af inddampningsresten til et produkt med konstant smelte-

punkt, eller ved hjælp af chromatografi. Selvom blandingen af epimere aminer kan adskilles ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder, er det af praktiske grunde ofte fordelagtigt at anvende blandingen som den isoleres fra reaktionen. Ved anvendelse af den epimere blanding af 4"-amino-reaktanter fås der selvsagt en epimer blanding af de acyle-rede produkter. Den således fremstillede epimere blanding kan adskilles ved hjælp af i og for sig kendte fremgangs-måder. Imidlertid viser begge epimere af en given forbindelse samme art af virkning, og selvom deres adskillelse er ønskelig, er den ikke altid nødvendig.

De ifølge opfindelsen fremstillede, hidtil ukendte oleandomycin-derivater viser som nævnt in vitro-virkning mod en række Gram-positive mikroorganismer og mod visse Gram-negative mikroorganismer, såsom kugleformede eller elipsoideformede mikroorganismer (coccer). Deres virkning vises let ved hjælp af in vitro-prøver overfor forskellige mikroorganismer i et hjerne-hjerte-infusionsmedium ved hjælp af den sædvanlige dobbelte seriefortyndingsteknik. I den efterfølgende tabel er angivet de minimale hæmningskoncentrationer (MIC) i $\mu\text{g/l}$ af en række af de her omhandlede oleandomycin-derivater, bestemt for en række forskellige mikroorganismer, ligesom der til sammenligning er angivet nogle MIC'er for oleandomycin. Det vil ses, at de i ansøgningen omhandlede forbindelser er mindst lige så gode som, og i de fleste tilfælde mere aktive mod en eller flere af de afprøvede organismer, end oleandomycin, hvis fremstilling og egenskaber er omtalt i den tidligere nævnte beskrivelse til U.S.-patent nr. 2.757.123.

		Tabel		
In vitro-aktivi- tetsdata (MIC- værdier µg/ml)		$R_3 = \text{CS.CO.R}^3$; $R^3 = 4\text{-methoxy-phenyl}$	$R_3 = \text{CS.CO.R}^3$; $R^3 = 3,4\text{-di-chlorophenyl}$	$R_3 = \text{CS.CO.R}^3$; $R^3 = 2,4,6\text{-trimeth-ylphenyl}$
Organisme		$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$	$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$	$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$
Staph. aureus	01A005	0,39	0,78	1,56
" "	01A052	0,78	0,78	1,56
" "	01A109 R	>200	50	100
" "	01A110 R	>200	50	200
" "	01B111 R	0,39	0,78	0,78
" "	01B087 RR	1,56	1,56	1,56
" "	01A400 R	0,39	0,39	1,56
Strp. faelis	02A006	6,25	6,25	6,25
Strp. pyogenes	02C203	0,39	0,39	0,78
" "	02C020 R	-	-	-
Myco. smegmatis	05A001	200	100	100
B. subtitis	06A001	≤0,1	0,20	>200
E. coli	51A229	200	>200	>200
" "	51A266	200	>200	>200
" "	51A125 R	200	>200	>200
Ps. aeruginosa	52A104	>200	>200	>200
Klebs. pneumonia	53A009	>200	>200	>200
" "	53A031 R	>200	>200	>200
Prot. mirabilis	570064	>200	>200	>200
Prot. morgani	57G001	>200	>200	>200
Salm. cholera suis	58B242	200	>200	>200
Salm. typhosa	58B009	50	>200	>200
" "	58D013-C	15	>200	>200
Past. multocida	59A001	6,25	9,12	12,5
Serr. marcescens	63A017	>200	>200	>200
Ent. aerogenes	67040	200	>200	>200
Ent. cloacae	67B003	>200	>200	>200
Neiss. sicca	66C000	-	-	>200

Tabel (fortsat)

In vitro-aktivi- tetsdata (MIC- værdier µg/ml)		$R_3 = \text{CS.CO.R}_3$; $R_3 = 4\text{-brom-phenyl}$	$R_3 = \text{CS.CO.R}_3$; $R_3 = 4\text{-amino-phenyl}$	$R_3 = \text{CS.CO.R}_3$; $R_3 = 4\text{-nitro-phenyl}$
Organisme		$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$	$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$	$R^1 = \text{CH}_3\text{CO}$
Staph. aureus	01A005	0,78	0,78	0,20
" "	01A052	0,78	1,56	0,20
" "	01A109 R	100	>200	200
" "	01A110 R	200	>200	200
" "	01B111 R	0,39	1,56	0,20
" "	01B087 RR	3,12	6,25	12,5
" "	01A400 R	1,56	0,78	0,20
Strp. faelis	02A006	12,5	25	3,12
Strp. pyogenes	02C203	0,20	0,20	<0,10
" "	02C020 R	-	12,5	50
Myco. smegmatis	05A001	6,75	100	100
B. subtilis	06A001	≤0,1	≤0,1	≤0,1
E. coli	51A229	200	200	50
" "	51A266	100	200	25
" "	51A125 R	200	200	50
Ps. aeruginosa	52A104	>200	>200	>200
Klebs. pneumonia	53A009	200	>200	50
" "	53A031 R	>200	>200	200
Prot. mirabilis	570064	>200	>200	>200
Prot. morganii	57G001	>200	>200	>200
Salm. cholera suis	58B242	25	50	25
Salm. typhosa	58B009	25	50	25
" "	58D013-C	1,56	100	25
Past. multocida	59A001	200	6,25	1,56
Serr. marcescens	63A017	>200	>200	>200
Ent. aerogenes	67040	100		100
Ent. cloacae	67B003	>200		200
Neiss. sicca	66C000	-		≤0,1

Tabel (fortsat)

In vitro-aktivi- tetsdata (MIC- værdier µg/ml)		R = CS.CO.R ³ R ₃ = phenyl	R ¹ = H	R = CO.CO.R ³ R ₃ = 2-furyl	R ¹ = H	R = CO.CO.R ³ R ₃ = CH ₃	R ¹ = H	oleando- mycin
Organisme								
Staph. aureus	01A005	0,39		1,56		3,12		0,39
" "	01A052	0,39		1,56		3,12		
" "	01A109 R	>50		>50		>50		
" "	01A110 R	>50		>50		>50		
" "	01B111 R	0,78		1,56		3,12		
" "	01B087 RR	>50		>50		>50		
" "	01A400 R	0,39		0,78		1,56		
Strp. faelis	02A006	>50		>50		>50		
Strp. pyogenes	02C203	12,5		1,56		6,25		0,2
" "	02C020 R	≤0,025		0,78		1,56		
Myco. smegmatis	05A001	25		>50		>50		
B. subtitis	06A001	≤0,025		0,39		1,56		
E. coli	51A229	> 50		>50		>50		
" "	51A266	0,05		0,78		0,39		
" "	51A125 R	>50		>50		> 50		
Ps. aeruginosa	52A104	>50		>50		> 50		
Klebs. pneumonia	53A009	>50		>50		> 50		
" "	53A031 R	Ikke vækst		>50		> 50		
Prot. mirabilis	570064	>50		>50		> 50		
Prot. morgani	57G001	>50		>50		> 50		
Salm. cholera suis	58B242	>50		>50		> 50		
Salm. typhosa	58B009	>50		>50		> 50		
" "	58D013-C	>50		>50		> 50		
Past. multocida	59A001	6,25		12,5		12,5		50
Serr. marcescens	63A017	>50		>50		>50		
Ent. aerogenes	67040	0,05		25		6,25		
Ent. cloacae	67B003	>50		>50		> 50		
Neiss. sicca	66C000	>50		>50		> 50		12,5

Da de i U.S.patent nr. 3.022.219 omhandlede estere af oleandomycin ikke har nogen bedre eller bredere virkning end oleandomycin, men blot er bedre egnede for parenteral og oral indgivelse, besidder de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser over for de nævnte estere samme fordele som over for oleandomycin.

Til in vitro-anvendelse, f.eks. til topisk anvendelse, vil det ofte være hensigtsmæssigt at blande den valgte forbindelse med en farmaceutisk acceptabel bærer, såsom vegetabilisk eller mineralsk olie eller en blødgørende creme. På lignende måde kan forbindelserne opløses eller dispergeres i flydende bærere eller opløsningsmidler, såsom vand, alkohol, glycoler eller blandinger deraf eller andre farmaceutisk acceptable, indifferente medier, dvs. medier som ikke har nogen skadelig indvirkning på den aktive bestanddel. Til sådanne formål vil det almindeligvis være acceptabelt at anvende koncentrationer af den eller de aktive bestanddele på fra ca. 0,01 til ca. 10 vægt%, beregnet på hele kompositionen.

Yderligere er mange af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser virksomme mod Gram-positive og visse Gram-negative mikroorganismer in vivo ved oral og/eller parenteral indgift til dyr og mennesker. Deres in vivo-virkning er mere begrænset, hvad angår følsomme organismer, og den bestemmes ved den sædvanlige fremgangsmåde, ved hvilken man inficerer mus af praktisk taget ens vægt med test-organismen og bagefter behandler dem oralt eller subkutant med test-forbindelsen. I praksis podes musene, f.eks. 10 mus, intraperitonealt med passende fortyndede kulturer indeholdende tilnærmelsesvis fra 1 til 10 gange LD₁₀₀-dosis (den laveste koncentration af organismer, som er nødvendig til fremkaldelse af 100% dødsfald). Der gennemføres samtidig kontrolforsøg, ved hvilke mus podes med lavere fortyndinger som en kontrol på mulig variation i test-organisms virulens. Test-forbindelsen indgives 1/2 time efter podningen og gentages 4, 24 og 48 timer senere. Overlevende mus holdes i 4 dage efter den sidste behandling, og antallet af overlevende noteres.

Ved anvendelse in vivo kan de omhandlede, hidtil ukendte forbindelse indgives oralt eller parenteralt, f.eks. ved subkutan eller intramuskulær injektion, i doseringer på fra ca. 1 mg/kg til ca. 200 mg/kg legemsvægt pr. dag. Et hensigtsmæssigt dosisområde er fra ca. 5 mg/kg til ca. 100 mg/kg legemsvægt pr. dag, og det foretrukne område er fra ca. 5 mg/kg til ca. 50 mg/kg legemsvægt pr. dag. De til parenteral injektion egnede hjælpemidler kan være enten vandige, såsom vand, isotonisk saltopløsning, isotonisk dextroseopløsning, Ringer's opløsning, eller ikke-vandige, såsom fede olier af vegetabilsk oprindelse (bomuldsfrøolie, jordnøddesolie, majsolie eller sesamolie), dimethylsulfoxid og andre ikke-vandige hjælpemidler, som ikke skadeligt indvirker på den terapeutiske effektivitet af præparatet, og som er ugiftigt i det anvendte rumfang eller den anvendte mængde, f.eks. glycerol, propylenglycol eller sorbitol. Endvidere kan der med fordel fremstilles kompositioner, der er egnede til fremstilling af opløsninger umiddelbart før indgivelse. Sådanne kompositioner kan omfatte flydende fortyndingsmidler, f.eks. propylenglycol, diethylcarbonat, glycerol, sorbitol etc.; pufringsmidler, hyaluronidase, lokal-anæstetika og uorganiske salte med henblik på tilvejebringelse af ønskede farmakologiske egenskaber. Disse forbindelser kan også kombineres med forskellige farmaceutisk acceptable, indifferente bærere, herunder faste fortyndingsmidler, vandige hjælpemidler, ugiftige organiske opløsningsmidler, i form af kapsler, tabletter, pastiller, dulcibletter, tørre blandinger, suspensioner, opløsninger, elixirer og parenterale opløsninger eller suspensioner. Alt i alt anvendes forbindelserne i forskellige doseringsformer i koncentrationer, som rækker fra ca. 0,5 til ca. 90 vægt% af den totale komposition.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere i de efterfølgende udførelseseksempler. I hvert af eksemplerne 1, 2 og

3 anvendes hovedepimeren fra den sidst i denne beskrivelse angivne "Præparation A" som udgangsmateriale.

Eksempel 1

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-phenylglyoxamido-oleandomycin.

- 5 En opløsning af 2,26 g (11,0 mmol) N,N'-dicyclohexyl-carbodiimid i 10 ml tørt methylenchlorid sættes på en gang til en opløsning af 4,0 g (5,5 mmol) 11-acetyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin og 2,47 g (16,5 mmol) benzoylmyresyre i i 40 ml tørt methylenchlorid ved omgivelsernes temperatur.
- 10 Reaktionsblandingen omrøres i 24 timer ved omgivelsernes temperatur og filtreres derpå til fjernelse af N,N'-dicyclohexylurinstof-biprodukt. Filtratet inddampes til tørhed under formindsket tryk, og det opnåede skum chromatograferes på silicagel under anvendelse af acetone som eluerings-
- 15 middel. Ved inddampning af eluatet fås 1,89 g (40% udbytte) af den i overskriften angivne forbindelse i form af et amorft fast stof.

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,43 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,33 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2,71 (2H, m, epoxid), 3,51 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), aromatiske protoner: multipler (5H) i områder 7,19-7,75 (3H) og 8,26-8,49 (2H).

Ved gentagelse af ovennævnte fremgangsmåde, idet man dog erstatter benzoylmyresyre med den i hvert tilfælde valgte reaktant $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$ fås følgende for-

25 bindelser:

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2-furyl)glyoxamido-oleandomycin (udbytte = 73%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,08 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,30 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,43 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,64, 7,78, 30 8,16 (hver 1H, m, aromatiske protoner).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2-thienyl)glyoxamido-oleandomycin (udbytte = 44%).

17

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,07 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,30 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2,63 (2H, m, epoxid), 3,44 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), aromatiske protoner: 7,20 (1H, dd, $J_1=4\text{Hz}$, $J_2=4\text{Hz}$), 7,82 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8,42 (1H, d, $J=4\text{Hz}$).

5 11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-pyridyl)glyoxamido-oleandomycin (udbytte = 55%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,04 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,30 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,43 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), AB mønster med H_A centreret ved 7,70, H_B ved 8,78 ($J_{\text{AB}}=6\text{Hz}$, 4H, aromatiske protoner).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-methoxyphenyl)glyoxamido-oleandomycin (udbytte = 95%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,10 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,33 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,68 (2H, m, epoxid), 3,47 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ved C-4"), 3,81 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), AB mønster med H_A centreret ved 6,97, H_B ved 7,41 ($J_{\text{AB}}=9\text{Hz}$, 4H, aromatiske protoner).

Eksempel 2

20 11-Acetyl-4"-deoxy-4"-benzoylthioformamido-oleandomycin.

Til en opløsning af 1,5 g (2,1 mmol) 11-acetyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin og 0,29 ml (2,1 mmol) triethylamin i 30 ml methylenchlorid sættes 0,38 g (2,1 mmol) benzoylthioformylchlorid ved 25°C . Reaktionsblandingen omrøres i 15 minutter, hvorefter der tilsættes yderligere 0,25 mol-ækvivalent af hvert af stofferne benzoylthioformylchlorid og triethylamin. Omrøring og tilsætning af acylchlorid og triethylamin gentages yderligere tre gange. Derpå fortyndes reaktionsblandingen med 150 ml methylenchlorid og 150 ml vand. pH-Værdien af den vandige fase indstilles på 8,5 med 1 N vandigt natriumhydroxid, det organiske lag fraskilles og tørres (Na_2SO_4) og inddampes til tørhed under formindsket tryk, hvorved der fås 1,9 g af et gult skum. Dette renses ved søjlechromatografi på silicagel (4 x 40 cm/søjle) under anvendelse af acetone som elueringsmiddel. Ved inddampning af eluatet fås et kvantitativt udbytte af den i overskriften angivne forbindelse i form af et amorft fast stof.

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,07 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,32 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,68 (2H, m, epoxid), 3,55 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 7,30-7,68 (3H, m) og 7,96-8,24 (2H, m, aromatiske protoner).

5 På lignende måde fremstilledes de i det følgende angivne forbindelser i form af amorfe faste stoffer, idet man i stedet for benzoylthioformylchlorid anvender den til forbindelsen svarende reaktant $\text{R}^3-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{S})-\text{Cl}$:

10 11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2-furoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 77%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,09 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,34 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,69 (2H, m, epoxid), 3,47 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), aromatiske protoner: 6,62 (1H, dd, $J_1 = 1\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J = 1\text{Hz}$), 8,04 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2-thenoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 81%).

20 ^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,09 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,33 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,69 (2H, m, epoxid), 3,47 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), aromatiske protoner: 7,21 (1H, dd, $J_1 = 4\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$), 7,84 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$), 8,31 (1H, d, $J = 4\text{Hz}$).

25 11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-methoxybenzoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 89%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,06 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,31 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,69 (2H, m, epoxid), 3,56 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ ved C-4"), 3,90 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), AB mønster med H_A centreret ved 6,95, H_B ved 8,15 ($J_{AB} = 9\text{Hz}$, 4H, aromatiske protoner).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-bromobenzoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 20%).

35 ^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,05 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,30 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,65 (2H, m, epoxid), 3,50 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), AB mønster med H_A centreret ved 7,55, H_B ved 7,91 ($J_{AB} = 8\text{Hz}$, 4H, aromatiske protoner).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(3,4-dichlorbenzoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 60%).

19

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,10 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,35 [6H, s, $-\text{NH}(\text{CH}_3)_2$], 2,71 (2H, m, epoxid), 3,55 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), aromatiske protoner: 7,53 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7,95 (1H, dd, $J_1=8\text{Hz}$, $J_2=1\text{Hz}$), 8,19 (1H, d, $J=1\text{Hz}$).

5 11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-nitrobenzoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 69% råprodukt, dvs. ikke underkastet søjlechromatografi).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,06 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,30 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2,66 (2H, m, epoxid), 3,56 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 8,26 (4H, s, aromatiske protoner).

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2,4,6-trimethylbenzoyl)thioformamido-oleandomycin (udbytte = 93%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,13 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,37 [15H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ og aryl CH_3 -], 2,74 (2H, m, epoxid), 3,44 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6,92 (2H, s, aromatiske protoner).

Eksempel 3

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(4-aminobenzoyl)thioformamido-oleandomycin.

En opløsning af 830 mg (0,9 mmol) 11-acetyl-4"-deoxy-4"-(4-nitrobenzoyl)thioformamido-oleandomycin i 150 ml ethylacetat hydrogeneres i et Parr-apparat ved 2,8 atm. 25°C i 3 timer over 500 mg af en 10% 's palladium-på-carbon som katalysator. Efter afslutningen af denne tre timers periode tilsættes yderligere 500 mg katalysator til reaktionsblandingen, og hydrogeneringen fortsættes i yderligere tre timer. Derpå filtreres katalysatoren fra reaktionsblandingen, og filtratet indampes til tørhed under formindsket tryk. Inddampningsresten, der har form som et skum, chromatograferes på en silicagel-søjle (4 x 40 cm) under anvendelse af chloroform/methanol (17/1) til eluering. Ved indampning af eluatet fås 3,33 mg (udbytte 41%) af den i overskriften angivne forbindelse i form af et farveløst, amorf fast stof.

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,01 (3H, s, acetyl CH_3 -), 2,32 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,48 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), AB mønster med H_A centreret ved 6,88, H_B ved 7,81 ($J=8\text{Hz}$, 4H, aromatiske protoner).

Eksempel 4

4"-Deoxy-4"-benzoylthioformamido-oleandomycin.

Til en 25°C varm opløsning af 2,0 g (2,7 mmol) 2'-acetyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin og 0,38 ml (2,7 mmol) triethylamin i 50 ml tør methylenchlorid sættes 0,51 g (2,7 mmol) benzoylthioformylchlorid. Efter en times forløb sættes yderligere 0,38 ml (2,7 mmol) triethylamin og 0,30 g (1,6 mmol) benzoylthioformylchlorid til reaktionsblandingen. Der tilsættes derpå 150 ml vand og 100 ml methylenchlorid, og pH-værdien af det vandige lag indstilles på 9,5 ved tilsætning af 1 N vandig natriumhydroxid. Det organiske lag vaskes med 100 ml vand, tørres over vandfrit natriumsulfat og rotoinddampes til dannelse af rå 2'-acetyl-4"-deoxy-4"-benzoylthioformamido-oleandomycin i form af et 15 ravfarvet skum (3,0 g). Råproduktet chromatograferes på en silicagel-søjle (200 g silicagel, rumfangsforhold chloroform/isopropylalkohol = 9:1, søjledimensioner: 3,5 x 50 cm), hvorved der fås ren 2'-acetyl-4"-deoxy-4"-benzoylthioformamido-oleandomycin i form af et farveløst skum (1,9 g, 80% 20 udbytte).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,11 (3H, s, $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$); 2,31 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,54 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); multipletter ved 7,4-7,66 (3H) og 7,95-8,15 (2H), aromatiske protoner.

Ved omrøring natten over af 2'-acetylestere i 50 ml 25 vandfri methanol ved 25°C, efterfulgt af fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum opnåedes ren 4"-deoxy-4"-benzoylthioformamido-oleandomycin i kvantitativt udbytte i form af et farveløst skum.

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,34 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 30 3,51 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); multipletter ved 7,17-7,58 (3H) og 7,88-8,08 (2H), aromatiske protoner

Eksempel 5

4"-Deoxy-4"-(2-thienyl)glyoxamido-oleandomycin.

Til en 25°C varm opløsning af 2,0 g (2,7 mmol) 2'-acetyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin og 1,7 g (11,0 mmol) 2-thenoylmyresyre i 50 ml vandfri methylenchlorid sættes 0,85 g (4,1 mmol) N,N'-dicyclohexylcarbodiimid (DCCI). N,N'-

dicyclohexylurinstof-biproduktet frafiltreres, og til filtratet sættes 150 ml vand og 100 ml methylenchlorid. pH-Værdien af den vandige fase indstilles på 9,5 med vandig 1 N natriumhydroxid. Det organiske lag fraskilles, tørres over 5 vandfrit natriumsulfat og rotoinddampes, hvorved der fås 2,7 g rå 2'-acetyl-4"-deoxy-4"-(2-thienyl)glyoxamido-oleandomycin i form af et ravfarvet skum. Ved omrøring af de 2,7 g råprodukt i methanol ved 25°C natten over opnås rå 4"-deoxy-4"-(2-thienyl)glyoxamido-oleandomycin, som renses 10 ved silicagel-chromatografi (200 g silicagel, søjledimensioner: 3,5 x 50 cm, eluering med chloroform/isopropylalkohol i forholdet 9:1). Udbytte: 0,80 g (36%).

^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,28 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 3,40 (3H, s, $-\text{OCH}_3$); multipletter ved 7,15 (1H), 7,78 (1H) og 8,36 15 (1H), thiophenring-protoner.

De efterfølgende forbindelser fremstilles på lignende måde ud fra de til forbindelserne svarende udgangsmaterialer. De opnås i form af farveløse skum.

4"-Deoxy-4"-phenylglyoxamido-oleandomycin (udbytte = 33%). ^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,26 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 20 3,42 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 7,01-7,61 (3H, m), 8,12-8,36 (2H, m), aromatiske protoner.

4"-Deoxy-4"-2-furylglyoxamido-oleandomycin (udbytte = 50%). ^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,27 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,40 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), multipletter ved 6,60 (1H), 7,74 (1H), 25 8,11 (1H), furanring-protoner.

4"-Deoxy-4"-methylglyoxamido-oleandomycin (udbytte = 71%). ^1H NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 2,25 [6H, s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]; 2,47 (3H, s, $-\text{CO}-\text{CO}-\text{CH}_3$), 3,38 (3H, s, $-\text{OCH}_3$).

Præparation A

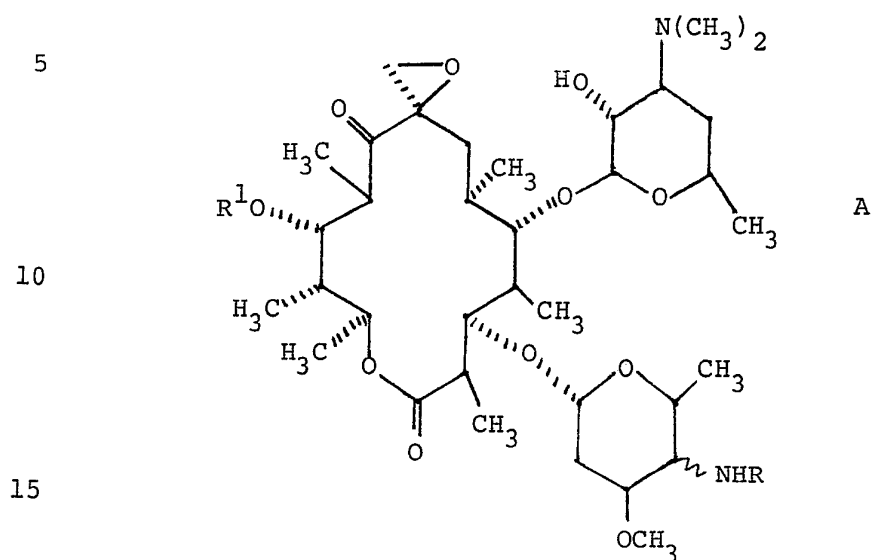
11-Acetyl-4"-deoxy-4"-amino-oleandomycin.

Til en suspension af 10 g 10%'s palladium-på-carbon i 100 ml methanol sættes 21,2 g ammoniumacetat, og den op-
5 nåede opslæmning behandles med en opløsning af 20 g 11-acetyl-4"-deoxy-4"-oxo-oleandomycin i 100 ml af det samme opløsningsmiddel. Suspensionen omrøres ved stuetemperatur i en hydrogenatmosfære ved et begyndelsestryk på 3,5 kg/cm². Efter 1,5 times forløb frafiltreres katalysatoren, og filtra-
10 tet sættes under omrøring til en blanding af 1200 ml vand og 500 ml chloroform. pH indstilles på en værdi i området fra 6,4 til 4,5, og det organiske lag fraskilles. Det vandige lag behandles efter en yderligere ekstraktion med 500 ml chloroform med 500 ml ethylacetat, og pH-værdien ind-
15 stilles på 9,5 med 1 N natriumhydroxidopløsning. Ethylacetatlaget fraskilles, og det vandige lag ekstraheres igen med ethylacetat. Ethylacetat-ekstrakterne forenes, tørres over natriumsulfat og koncentrerer, hvorved der opnås 18,6 g af et gult skum, som ved udkrystallisation fra diisopropylether giver 6,85 g af et rensset produkt med smeltepunkt 157,5-160°C, som ved NMR-data og tyndtlags-chromatografi (TLC) viser sig at være en enkelt epimer ved C-4"-stillingen. Det anvendte TLC-system er CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH (9:2:0,1) på silicagel-plader. Fremkaldelsessystemet, som er
25 vanillin:H₃PO₄:C₂H₅OH (5 g:50 ml:100 ml), sprøjtes på TLC-pladerne, der er opvarmet til omkring 80-100°C. Hoved-epimeren er mindre polær end den i mindre mængde tilstedeværende epimere.

NMR (δ , CDCl₃): 3,41 (3H)s, 2,70 (2H)m, 2,36 (6H)s og 2,10 (3H)s.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4"-
deoxy-4"-(substitueret)amino-oleandomycinderivater med
den almene formel A



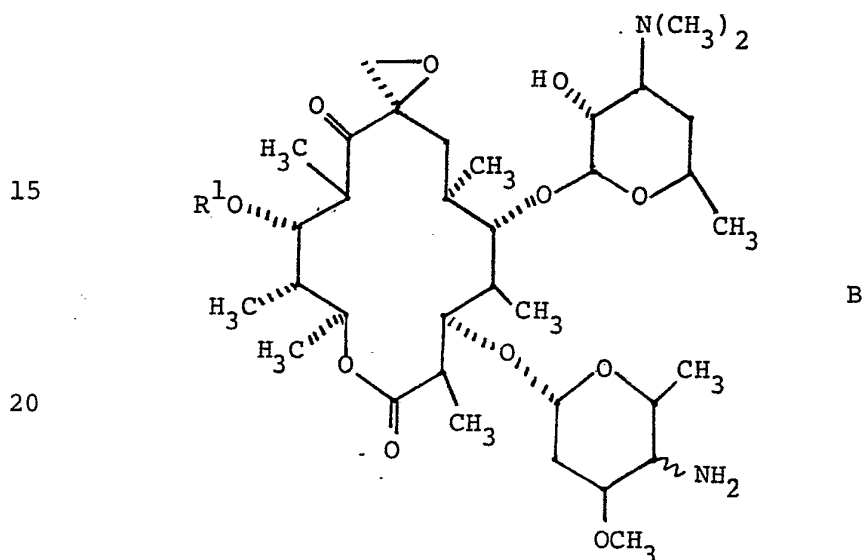
eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf,
hvor R^1 betegner et hydrogenatom eller en alkanoylgrup-
pe med 2 eller 3 carbonatomer, og R betegner gruppen
20 $-C(=O)-C(=O)R^3$ eller $-C(=S)-C(=O)R^3$, hvor R^3 er grup-
pen



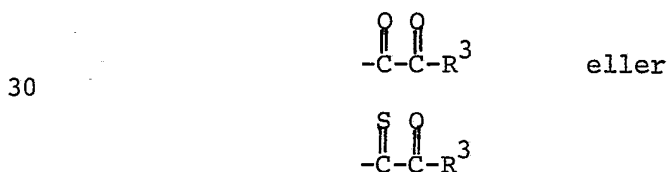
en heterocyclisk gruppe eller en alkylgruppe med fra 1-4 carbonatomer, idet X og Y hver især betegner et hydrogen-, chlor-, brom- eller fluoratom eller en alkyl- eller alkoxygruppe med fra 1-4 carbonatomer, og Z betegner det samme som X eller en dimethylamino-, nitro- eller aminogruppe, og den heterocycliske gruppe er en thienyl-, furyl- eller pyridylgruppe, kendt ved, at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel B

10



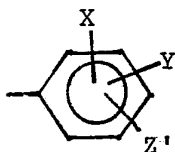
25 hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, i et reaktionsindifferent opløsningsmiddel med et acyleringsmiddel indeholdende acylgruppen



hvor R^3 har den ovenfor angivne betydning, eller

b) hydrogenerer en forbindelse med formelen A, hvor R^3 er

35 gruppen



i hvilken X og Y har den ovenfor angivne betydning, og Z' er en nitrogruppe, i nærværelse af en ædelmetal-katalysator til fremstilling af den tilsvarende aminoforbindelse, eller

- 5 c) omsætter en til en forbindelse med formlen A svarende 2'-alkanoylforbindelse, hvor alkanoylgruppen indeholder 2 eller 3 carbonatomer, med methanol til fremstilling af den tilsvarende forbindelse med formlen A, og om ønsket overfører den opnåede forbindelse i et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at når acylgruppen R er $R^3-C(=O)-C(=O)-$, anvendes der som acyleringsmiddel $R^3-C(=O)-C(=O)OH$ i nærværelse af et dehydratiserende koblingsmiddel, i hvilke 15 formler R^3 har den i krav 1 angivne betydning.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, kendet ved, at der som dehydratiserende koblingsmiddel anvendes et carbodiimid.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at når acylgruppen R er $R^3-C(=O)-C(=S)-$, anvendes der som acyleringsmiddel $R^3-C(=O)-C(=S)Cl$, i hvilke 20 formler R^3 har den i krav 1 angivne betydning.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 2757123, 3022219.