SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

918-2001

(22) Dátum podania prihlášky: **29. 12. 1999**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P980646A**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 12. 1998**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HR**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 1. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **1/2002**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/HR99/00035**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/40589**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7] :

C07H 17/00

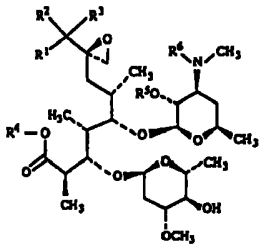
(71) Prihlasovateľ: **PLIVA, farmaceutska industrija, dioničko društvo, Zagreb, HR;**

(72) Pôvodca: **Burek Gordana, Zagreb, HR;**
Lazarevski Gorjana, Zagreb, HR;
Kobrehel Gabrijela, Zagreb, HR;

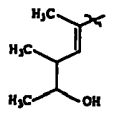
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Deriváty z triedy oleandomycínu**

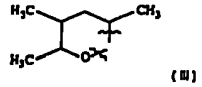
(57) Anotácia:
Opísané sú zlúčeniny z triedy makrolidov, ktorými sú antibiotické deriváty oleandomycínu všeobecného vzorca (I), kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, skupinu vzorca (II), spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca (III) alebo spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca (IV) alebo skupinu vzorca (V), R^2 spoločne s R^3 znamená ketón alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca (III), R^3 znamená skupinu OH alebo spoločne s R^2 znamená ketón, R^4 znamená metylovú skupinu alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca (IV) alebo skupinu vzorca V, R^5 znamená vodík alebo benzyloxykarbonylovú skupinu, R^6 znamená vodík alebo metylovú skupinu, alebo benzyloxykarbonylovú skupinu a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.



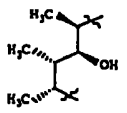
(I)



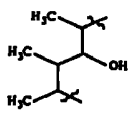
(II)



(III)



(IV)



(V)

SK 918-2001 A3

28.08.01
PV 918-01

Deriváty z triedy oleandomycínu

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových zlúčenín z triedy makrolidového antibiotika oleandomycínu, medziproduktov ich prípravy, spôsobu ich prípravy a tiež farmaceuticky prijateľných adičných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami.

Doterajší stav techniky

Oleandomycín je makrolidové antibiotikum (US patent 2 757 123), ktoré má spektrum aktivity podobné erytromycínu A. Oleandomycínová štruktúra je charakterizovaná 14-členným laktónovým kruhom s ketoskupinou v polohe C-9, cukrom desosamínom v polohe C-5 a cukrom oleandrózou v polohe C-3 a tiež troma skupinami OH. Odlišuje sa od iných polyoxomakrolidov exocyklickým epoxidovým kruhom na atóme C-8. Výskumy (JACS 82, 3225-3227, 1960; JOC 51, 5397–5400, 1986) ukázali jeho mimoriadnu citlivosť ako v kyslých, tak bázických podmienkach. V kyslom prostredí sa epoxid v polohe C-8 otvorí, oleandróza sa odštiepi a dochádza ku kontrakcii aglykonového kruhu. Pôsobenie bázy spôsobuje dehydratáciu H-10 a OH-11 pri tvorbe dvojitej väzby C-10/C11 a vzniku anhydrooleandomycínu. Všetky tieto transformácie spôsobujú stratu antibiotického účinku.

Je známe, že podobné transformácie v erytromycíne A s prítomnosťou OH skupín sú do značnej miery inhibované ich O–-metyláciou (Watanabe Y. a kol., US patent 4 331 803, 5/1982). Reakciou erytromycínu A s benzyloxykarbonylchloridom a potom metyláciou získaných 2'-0,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)derivátov, elimináciou chrániacich skupín a N-metyláciou sa získa okrem O-metylerytromycínu (claritromycín), podstatné množstvo 11

28.09.01

O-metylerytromycínu a polysubstituovaných analógov (Morimo S. a kol., J. Antibiotics 1984, 37, 187). Claritromycín je stabilnejší v kyslom prostredí ako erytromycín A a vykazuje zvýšenú *in vitro* aktivitu proti grampozitívnym bakteriálnym kmeňom (Kirst H. A. a kol., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419). Podobne bola tiež syntetizovaná séria O-metylderivátov azytromycínu (Kobrehel G. a kol., US patent 5 250 518, 5/1993).

Naše úsilie, inhibovať tvorbu inaktívneho anhydrooleandomycínu O-metyláciou C-1 hydroxylovej skupiny, retroaldolovou fragmentáciou, dehydratáciou a izomerizáciou viedlo k sérii lineárnych a cyklických derivátov oleandomycínu, dosiaľ neopísaných, ktoré môžu slúžiť ako medziprodukty pre chimérne oleandomycíny s potenciálnou biologickou účinnosťou.

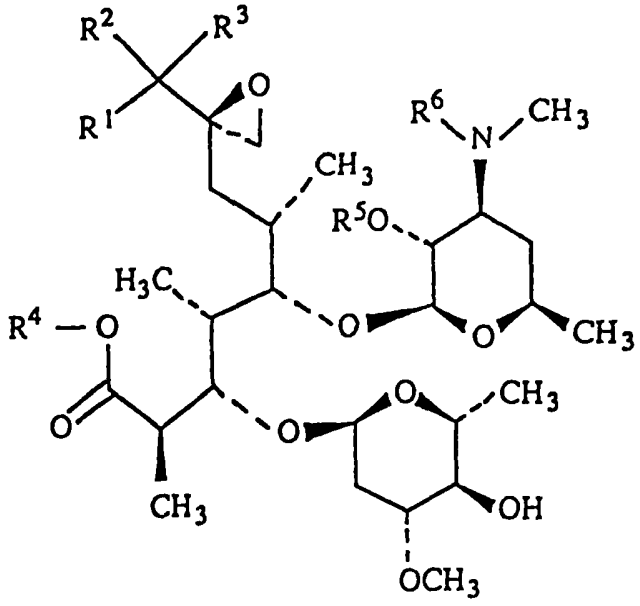
Syntéza týchto derivátov zahrnuje reakciu oleandomycínu s benzyloxykarbonylchloridom získaním 2'-0,3'-bis (benzyloxykarbonyl)oleandomycínu, reakciu s metyljodidom v prítomnosti hydridu sodného, elimináciu chrániacich skupín v polohách 2' a 3' a reduktívnu 3'-N-metyláciu.

Oleandomycínové deriváty podľa predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami, spôsob a medziprodukty pre ich prípravu neboli dosiaľ v stave techniky opísané.

Podstata vynálezu

Nové deriváty oleandomycínu všeobecného vzorca 1

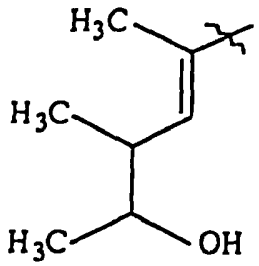
28.09.01



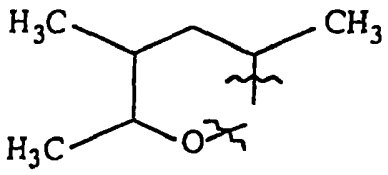
I

kde

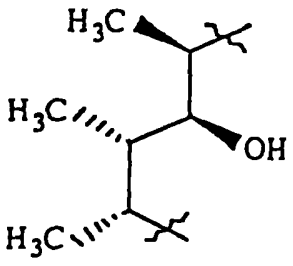
R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, skupinu vzorca II, spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca III alebo spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V



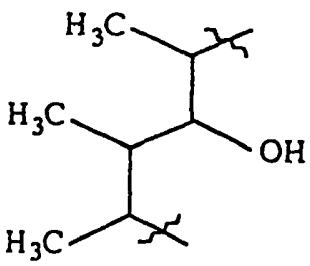
II



III



IV



V

28.09.01

R^2 spoločne s R^3 znamená ketón alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca III,

R^3 znamená skupinu OH alebo spoločne s R^2 znamená ketón,

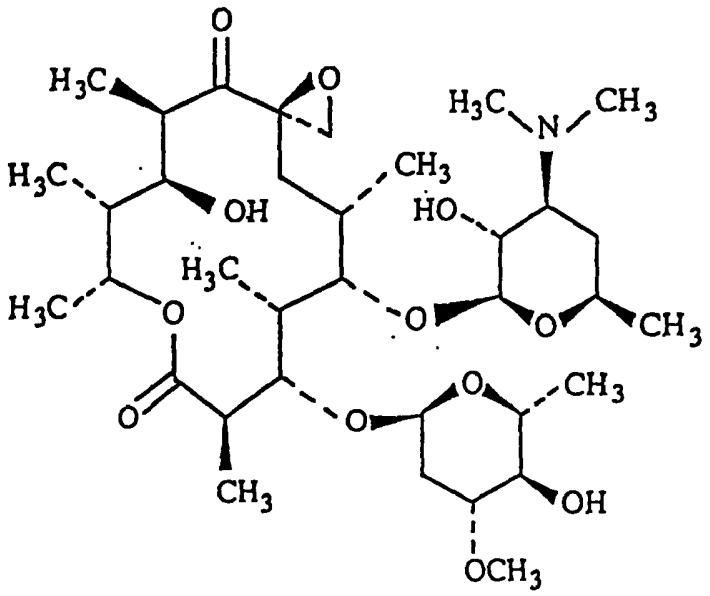
R^4 znamená metylovú skupinu alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V,

R^5 znamená vodík alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

R^6 znamená vodík alebo metylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami sa pripravia nasledovne.

Stupeň 1:



VI

Oleandomycín vzorca VI sa nechá reagovať s benzyloxykarbonylchloridom v prítomnosti báz, výhodne hydrogenuhličitanu sodného, v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, výhodne benzénu alebo toluénu a získa sa 2'-0,3'--N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N-demetyloleandomycín všeobecného vzorca I, kde R^1 spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca IV, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.

28.09.01

Stupeň 2:

Reakciou 2'-0,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N--demetyloleandomycínu zo stupňa 1 s 1,3-3,25 ekvivalentami zodpovedajúceho metylačného činidla, výhodne s metyljodidom a 1,1-3,75 ekvivalentami zodpovedajúcej bázy, výhodne hydridom sodným, pri teplote od -15° C do teploty miestnosti, výhodne pri 0 až 5° C, vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle alebo rozpúšťacej zmesi, výhodne DMSO-THF = 1:1 a separáciou na silikagelovej kolóne v systéme toluénetylacetát = 1:1 sa získa

zlúčenina 2A všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu,

zlúčenina 2B všeobecného vzorca I, R^1 spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca V, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu, a

zlúčenina 2C všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená skupinu vzorca II, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón, R^4 znamená metylovú skupinu a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.

Relatívny pomer chrómatograficky homogénnych produktov závisí na ekvimolárnom pomere reakčných zložiek.

Stupeň 3:

Každý z oleandomycínových derivátov zo stupňa 2 sa oddelene podrobí hydrogenolýze, s cieľom eliminovať chrániace benzyloxykarbonylové skupiny v polohách 2' a 3' podľa metódy, ktorú opísal E.H.Flynn a kol. (Journal of American Chemical Society, 77, 3104, 1950).

Hydrogenolýza sa vykoná v roztoku nižšieho alkoholu,

28.09.01

výhodne v etanole, v prítomnosti pufra NaOAc/HOAc (pH 5) s katalyzátorom, ako je paládiová čerň alebo paládium na uhlí, pri tlaku vodíka 10^5 Pa, pri teplote miestnosti a získa sa

v prípade 2A, zlúčenina 3A všeobecného vzorca I, kde R^1-R^4 majú taký význam, ako je uvedené pre zlúčeninu 2A a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík, a

v prípade 2B, zlúčenina 3B všeobecného vzorca I, kde R^1-R^4 majú taký význam, ako je uvedené pre zlúčeninu 2B a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík, a

v prípade 2C, zlúčenina 3C všeobecného vzorca I, kde R^1 spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca III, R^3 je OH skupina, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík.

Stupeň 4:

-metyláciou v polohe 3' s 1-6,2 ekvivalentami formaldehydu (36%) v prítomnosti 1-4,2 ekvivalentov kyseliny mravčej (98--100%) alebo iným zdrojom vodíka, v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, ako sú halogenované uhlovodíky, nižšie alkoholy alebo nižšie ketóny, výhodne chloroform, pri teplote spätného toku a získa sa

v prípade 3A, zlúčenina 4A všeobecného vzorca I, kde R^1-R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 2A, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina, a

v prípade 3B, zlúčenina 4B všeobecného vzorca I, kde R^1-R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 2B, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina, a

28.09.01

v prípade 3C, zlúčenina 4C všeobecného vzorca I, kde R^1-R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 3C, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina.

Skupiny vzorcov II, III a V sú uvedené bez priestorovej orientácie väzieb a definujú všetky kombinácie orientácie väzieb, a zahrnujú všetky možné stereokonfigurácie, t.j. epiméry.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli, ktoré sú tiež predmetom predkladaného vynálezu sa získajú reakciou nových oleanomycínových derivátov všeobecného vzorca I s aspoň ekvimolárnym množstvom zodpovedajúcej anorganickej alebo organickej kyseliny, ako je chlorovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná, octová, propiónová, trifluoroctová, maleínová, citrónová, stearová, jantárová, etyljantárová, metansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, laurylsulfonová, atď., v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii. Adičné soli sa izolujú filtráciou pokiaľ sú nerozpustné v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, zrážaním nerozpustným spôsobom, alebo odparením rozpúšťadla, najčastejšie lyofilizačnými postupmi.

Spôsob prípravy nových derivátov oleandomycínu je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi, ktoré rozsah vynálezu neobmedzujú.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2'-*O*,3'*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyloleandomycín

K roztoku oleandomycínu (50,98 g, 0,0741 mol) v benzéne (385 ml) sa pridá $NaHCO_3$ (226,74 g; 2,6990 mol) a reakčná zmes sa počas miešania zohrieva na teplotu spätného toku (55 až 60°

28.09.01

C). Počas miešania sa po kvapkách pridá v priebehu 4 hodín 95% benzyloxykarbonylchlorid (312 ml; 354,20 g; 2,0762 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalších 24 hodín pri rovnakej teplote a ďalších 42 hodín sa nechá pri izbovej teplote. Po filtrácii sa zrazenina premyje benzénom (75 ml) a benzénový roztok sa trikrát extrahuje 100 ml 0,25 *N* HCl a raz 100 ml vody. Benzénový roztok sa suší nad $CaCl_2$, filtruje a odparením pri zníženom tlaku sa získa viskózny olejovitý zvyšok (306,4 g), ktorý sa čistí chromatografiou pri zníženom tlaku na stĺpci silikagélu 60 (230-400 mesh ASTM). Pre tento účel sa surový olejovitý produkt aplikuje na stĺpec silikagélu (500 g) pri tlaku dusíka $0,5.10^5$ Pa. Prebytok činidla sa odstráni premytím CH_2Cl_2 (1400 ml) a pri použití systému metylénchlorid-metanol 95:5 (1000 ml) a po odparení frakcií obsahujúcich chromatograficky homogénny produkt sa získa 2'-0,3'-N-bis--(benzyloxykarbonyl)-N-demetyloleandomycín (19,77g) s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 943

TLC, metylén chlorid-metanol, 95:5 Rf 0,397

toluén-etylacetát, 1:1 Rf 0,420

(IR) (KBr) cm^{-1} 3480, 2980, 2940, 1755, 1710, 1460, 1385, 1325, 1295, 1255, 1115, 1060, 1005, 990, 760, 700.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ 7,35-7,28(Ph), 5,11, 5,09(CH_2-Ph), 5,58 (H-13), 4,95(H-1"), 4,66(H-2'), 4,49(H-1'), 4,41(H-3'), 3,80 (H--11), 3,70(H-5"), 3,46(H-3"), 3,40(3"-OCH_3), 3,40(H-5), 3,15(H--4"), 3,00(H-10), 3,00(H-8a), 2,85(H-8b), 2,83(H-2), 2,80(3'--$NHCH_3$), 2,35(H-2"a), 2,24(H-7a), 1,73(H-7b), 1,69(H-6), 1,69 (H-4á), 1,65(H-4), 1,62(H-12), 1,53(H-2"b), 1,31(5"-CH_3), 1,26 (13-CH_3), 1,22(5'-CH_3), 1,20(2-CH_3), 1,03(6-CH_3), 1,03(10-CH_3), 0,89(4-CH_3), 0,86(12-CH_3).

^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 214,2(C-9), 176,4(C-1), 156,4, 156,0 (*OCO*), 154,4, 154,3(*NCO*), 136,6(*O*Ph), 134,9(*N*Ph), 128,5-127,6 (Ph), 101,8(C-1'), 99,0(C-1"), 86,1(C-5), 80,1(C-3), 77,6(C-

28.09.01

-3''), 75,8(C-4''), 74,6 (C-2'), 70,2(C-13), 69,2(C-5'), 68,7(C--11), 68,5(C-5''), 69,6, 69,5, 67,1, 66,9(CH_2-Ph), 61,9(C-8), 56,2(3''-OCH_3), 54,7(C-3'), 50,2(8-CH_2), 44,5(C-10), 44,3(C-2), 42,2(C-4), 41,4 (C-12), 35,4(C-4'), 33,8(C-6), 33,6(C-2''), 30,0 (C-7), 28,9(3'-$NHCH_3$), 20,4(5'-CH_3), 18,1(13-CH_3), 17,6(5''-CH_3), 9,0(4-CH_3), 8,5(12-CH_3), 6,4(10-CH_3).

Príklad 2

Metóda A

2'-O,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-11, 12, 13-trisnor-1--metoxy-10,11-seko-oleandomycín (2A)

2'-O,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-*epi*-oleandomycín (2B)

2'-O,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-1-metoxy-10,11--anhydro-1,13-seko-oleandomycín (2C)

K roztoku *2'-O*,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*--demetyloleandomycínu (6,00 g, 6,4 mol) z príkladu 1 v zmesi dimetylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 48 ml) ochladenej na 0 až 5° C sa postupne, v priebehu hodiny pridá metyljodid (1,32 ml; 20,7 mol) rozriedený so zmesou dimetylsulfoxid--tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60% hydrid sodný v minerálnom oleji (0,76g; 17,5 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri rovnakej teplote. Reakcia sa preruší pridaním trietylamínu (10 ml), mieša sa 10 minút, pridá sa nasýtený roztok NaCl (80 ml), mieša sa ďalších 10 minút a anorganická časť sa prefiltruje. Filtrát sa extrahuje etylacetátom (80 ml), organická vrstva sa ešte dvakrát premyje nasýteným roztokom NaCl (80 ml) a suší sa nad K_2CO_3. Po filtrácii a odparení pri zníženom tlaku sa získa bledožltlá amorfná zrazenina (5,36 g). Chromatografiou na stĺpci silikagélu, použitím sústavy toluén--etylacetát = 1:1, z reakčnej zmesi (2,82 g) sa izoluje chromatograficky homogénna zlúčenina 2A (0,40 g), chromatograficky homogénna zlúčenina 2B (0,12 g), a chromatograficky homogénna zlúčenina 2C (0,39 g),

28.09.01

charakterizovaná nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami.

2A

TLC, metylén chlorid-metanol, 95:5 Rf 0,587

toluén-etylacetát, 1:1 Rf 0,687

(IR)(KBr)cm^{-1} 3480, 2980, 2940, 1750, 1710, 1455, 1385, 1335, 1295, 1260, 1165, 1110, 1055, 1005, 830, 790, 760, 700.

^1H NMR (300 MHz, $CHCl_3$) δ 7,35-7,27(Ph), 5,12, 5,09(CH_2-Ph), 4,89(H-1"), 4,64(H-2'), 4,49(H-1'), 4,46(H-3'), 3,90(H-3), 3,70 (1-OCH_3), 3,70(H-5"), 3,61(H-5'), 3,45(H-3"), 3,41(H-5), 3,40 (3"-OCH_3), 3,12(H-4"), 2,85(3'-$NHCH_3$), 2,79(H-2), 2,76(H-8a), 2,74(H-8b), 2,56(H-7a), 2,39(H-10a), 2,34(H-10b), 2,27(H-2"a), 1,90(H-6), 1,73(H-4), 1,70(H-4'a), 1,61(H-4'b), 1,46(H-2"b), 1,22(5'-CH_3), 1,21(5"-CH_3), 1,18(2-CH_3), 1,16(H-7b), 10,3(6-CH_3), 1,03(10-CH_3), 0,90(4-CH_3).

^{13}C NMR(75 MHz, $CDCl_3$) δ 209,5(C-9), 175,2(C-1), 156,1, 155,7 (*OCO*), 154,2, 154,1(*NCO*), 136,3(*O*Ph), 134,9(*N*Ph), 129,2-127,3 (Ph), 100,9(C-1'), 97,8(C-1"), 82,9(C-5), 79,7(C-3), 77,8(C--3"), 75,5(C-4"), 74,3(C-2'), 68,2(C-5'), 68,2(C-5"), 69,3, 69,1, 67,1, 66,9(CH_2-Ph), 62,1(C-8), 56,1(3"-OCH_3), 54,5(C-3'), 51,5(1-OCH_3), 49,9(8-CH_2), 42,0(C-2), 39,4(C-4), 35,9(C-4'), 33,9(C-2"), 32,4(C-6), 31,7(C-7), 29,1(10-CH_2), 28,4(3'-$NHCH_3$), 20,3(5'-CH_3), 17,6(6-CH_3), 17,4(5"-CH_3), 11,9(2-CH_3), 9,7(4-CH_3), 7,1(10-CH_3).

2B

TLC, metylén chlorid-metanol, 95:5 Rf 0,447

toluén-etylactát, 1:1 Rf 0,520

(IR)(KBr)cm^{-1} 3480, 2970, 2930, 1750, 1725, 1700, 1450, 1380, 1330, 1295, 1255, 1160, 1110, 1060, 990, 785, 755, 695, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,27(Ph), 5,13, 5,08(CH_2-Ph), 4,88(H-13), 4,88(H-1"), 4,66(H-2'), 4,47(H-3'), 4,41(H-1'),

28.09.01

3,85(H-11), 3,68(H-5''), 3,66(H-3), 3,62(H-5'), 3,43(H-3''), 3,40 (3''-OCH_3), 3,33(H-5), 3,26(H-10), 3,13(H-4''), 2,83(H-8a), 2,83 (H-8b), 2,81(3'-$NHCH_3$), 2,67(H-2), 2,64(H-7a), 2,34(H-2''a), 1,76 (H-6), 1,72(H-12), 1,70(H-4'a), 1,70(H-4), 1,62(H-4'b), 1,50(H--2''b),1,32(H-7b), 1,28(13-CH_3), 1,27(5''-CH_3), 1,22(5'-CH_3), 1,18 (2-CH_3), 1,12(6-CH_3), 1,06(10-CH_3), 1,03(12-CH_3), 0,96(4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 211,3(C-9), 174,9(C-1), 156,5, 156,1 (*OCO*), 154,5, 154,4(*NCO*), 136,6(*O*Ph), 135,0(*N*Ph), 128,5-127,6 (Ph), 101,6(C-1'), 98,8(C-1''), 83,9(C-5), 79,8(C-3), 77,7(C-3''), 75,8(C-4''), 74,6(C-2'), 73,2(C-13), 70,1(C-11), 68,5(C-5''), 68,3(C-5'), 69,6, 69,4, 67,0, 66,9(CH_2-Ph), 61,5(C-8), 56,2(3''--OCH_3), 54,6(C-3'), 51,2(8-CH_2), 44,6(C-2), 43,3(C-4), 42,4(C--10), 40,5(C-12), 35,5(C-4'), 33,7(C-2''), 32,0(C-6), 30,7(C-7), 28,5(3'-$NHCH_3$), 20,4(5'-CH_3), 19,8(6-CH_3), 17,5(5''-CH_3), 15,2(13--CH_3), 13,6(2-CH_3), 10,5(12-CH_3), 10,2(10-CH_3), 9,2(4-CH_3).

2C

TLC, metylén chlorid-metanol, 95:5 Rf 0,420

toluén-etylacetát, 1:1 Rf 0,360

(IR)(KBr)cm^{-1} 3460, 2970, 2930, 1740, 1690, 1450, 1380, 1330, 1290, 1250, 1160, 1110, 1050, 1000, 785, 755, 695, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,20(Ph), 6,74(H-11), 5,10, 5,09(CH_2-Ph), 4,84(H-1''), 4,64(H-2'), 4,51(H-1'), 4,43(H-3'), 3,94(H-3), 3,84(H-13), 3,72(H-5''), 3,58(H-5'), 3,44(1-OCH_3), 3,42(H-3''), 3,38(3''-OCH_3), 3,29(H-5), 3,09(H-4''), 2,85(3'-$NHCH_3$) 2,83(H-8a), 2,83(H-7a), 2,75(H-8b), 2,73(H-12), 2,65(H-2), 2,19(H-2''a), 1,84(10-CH_3), 1,78(H-4), 1,74(H-4á), 1,69(H-6), 1,39(H-2''b), 1,24(5''-CH_3), 1,22(H-7b), 1,22(13-CH_3), 1,08(12-CH_3), 1,07(2-CH_3), 1,00(6-CH_3), 0,82(4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 199,0(C-9), 175,7(C-1), 156,3, 156,0 (*OCO*), 154,6, 154,4(*NCO*), 147,7(C-11), 136,5(*O*Ph), 135,2(*N*Ph), 134,1(C-10), 128,7-127,4(Ph), 101,0(C-1'), 97,4(C-1''), 82,6(C-

28.09.01

-5), 79,6(C-3), 78,0(C-3"), 75,8(C-4"), 74,3(C-2'), 70,3(C-13), 68,6(C-5'), 68,3(C-5"), 69,6, 69,3, 67,1, 66,9(CH_2-Ph), 62,0(C--8), 56,1(3"-OCH_3), 55,1(C-3'), 51,7(1-OCH_3), 50,0(8-CH_2), 41,0 (C-12), 40,3(C-2), 38,6(C-4), 37,0(C-7), 35,4(C-4'), 33,9(C--2"), 33,1(C-6), 28,9(3'-$NHCH_3$), 20,9(5'-CH_3), 20,7(13-CH_3), 17,5 (5"-CH_3), 16,8(6-CH_3), 14,0(2-CH_3), 11,5(10-CH_3), 10,1(12-CH_3), 9,4(4-CH_3).

Príklad 2

Metóda B

2'-O,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-11, 12, 13-trisnor-1--metoxy-10,11-seko-oleandomycín (2A)

2'-O,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-1-metoxy-10,11--anhydro-1,13-seko-oleandomycín (2C)

K roztoku *2'-O*,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyloleandomycínu (6,00 g, 6,4 mol) z príkladu 1 v zmesi dimetylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) ochladenej na 0 až 5° C sa postupne pridáva v priebehu 1 hodiny metyljodid (1,32 ml; 20,7 mol) rozriedený zmesou dimetylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60 % hydrid sodný v minerálnom oleji (1,04 g; 23,9 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri rovnakej teplote. Reakcia sa preruší pridaním trietylamínu (10 ml), mieša sa 10 minút, pridá sa nasýtený roztok NaCl (80 ml), mieša sa ďalších 10 minút a anorganická časť sa prefiltruje. Filtrát sa extrahuje etylacetátom (80 ml), organická vrstva sa ešte dvakrát premyje nasýteným roztokom NaCl(80 ml) a suší sa nad K_2CO_3. Po filtrácii a odparení pri zníženom tlaku sa získa bledožltá amorfná zrazenina (5,90 g). Chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití sústavy toluén-etylacetát = 1:1, sa z reakčnej zmesi (2,95 g) izoluje chromatograficky homogénna zlúčenina 2A (0,12 g) a chromatograficky homogénna zlúčenina 2C (0,40 g),

28.09.01

charakterizovaná fyzikálno chemickými konštantami ako je uvedené v príklade 2, metóda A.

Príklad 2

Metóda C

2'-*O*,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-11, 12, 13-trisnor-1--metoxy-10,11-seko-oleandomycín (2A)

2'-*O*,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*-demetyl-*epi*-oleandomycín (2B)

K roztoku 2'-*O*,3'-*N*-bis(benzyloxykarbonyl)-*N*--demetyloleandomycínu (6,00 g, 6,4 mol) z príkladu 1 v zmesi dimetylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 48 ml), ochladenom na 0 až 5° C, sa postupne pridá v priebehu 1 hodiny metyljodid (0,52 ml; 8,1 mol) rozriedený zmesou dimetylsulfoxid--tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60% hydrid sodný v minerálnom oleji (0,30 g; 6,8 mol). Reakčná zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny pri rovnakej teplote. Reakcia sa preruší pridaním trietylamínu (10 ml), mieša sa 10 minút, pridá sa nasýtený roztok NaCl (80 ml), mieša sa ďalších 10 minút a anorganická časť sa odfiltruje. Filtrát sa extrahuje etylacetátom (80 ml), organická vrstva sa ešte dvakrát premyje nasýteným roztokom NaCl (80 ml) a suší sa nad K_2CO_3. Po filtrácii a odparení pri zníženom tlaku sa získa bledožltá amorfná zrazenina (5,59 g). Chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití sústavy toluén-etylacetát = 1:1 sa z reakčnej zmesi (2,80 g) získa chromatograficky homogénna zlúčenina 2A (0,44 g) a chromatograficky homogénna zlúčenina 2B (0,66 g), charakterizovaná fyzikálno chemickými konštantami ako je uvedené v príklade 2, metóda A.

Príklad 3

3'-*N*-demetyl-11,12,13-trisnor-1-metoxy-10,11-seko-oleandomycín (3A)

Produkt 2A (2,65 g, 3 mol) sa rozpustí v etanole (42 ml), pH sa pufrom pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody)

28.09.01

upraví na 6,8, pridá sa Pd/C 10% (0,28 g) a reakčná zmes sa hydrogenuje počas miešania 3,5 hodiny v autokláve pri tlaku vodíka 10^5 Pa pri izbovej teplote. Katalyzátor sa prefiltruje, filtrát sa odparí na viskózny sirup, pridá sa $CHCl_3$ (50 ml) a voda (50 ml), pH zmesi sa upravia 20% NaOH na 9,0, vrstvy sa oddelia a vodné extrakty sa extrahujú trikrát $CHCl_3$ (50 ml). Spojené extrakty sa sušia nad K_2CO_3, filtrujú, odparia pri zníženom tlaku, prípadne čistia chromatografiou na stĺpci silikagélu použitím sústavy chloroform-metanol-konc.amoniak 60:10:1, a získa sa produkt (1,45 g) uvedený v názve s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 604

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 Rf 0,602

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak, 90:9:1,5 Rf 0,358

(IR)(KBr) cm^{-1} 3310, 2970, 2930, 1730, 1715, 1465, 1455, 1380, 1260, 1195, 1155, 1070, 1045, 1005, 985, 900, 755, 665.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,90(H-1″), 4,27(H-1′), 3,99(H-3), 3,74(H-5″), 3,70(1-OCH_3), 3,55(H-5′), 3,46(H-5), 3,42(H-3″), 3,40(3″-OCH_3), 3,19(H-2′), 3,17(H-4″), 2,81(H-2), 2,77(H-8a), 2,74(H-8b), 2,67(H-7a), 2,52(H-3′), 2,41(H-10a), 2,40(3′-$NHCH_3$), 2,35(H-10b), 2,29(H-2″a), 2,05(H-6), 1,93(H-4′a), 1,87(H-4), 1,49(H-2″b), 1,28(5″-CH_3), 1,21(2-CH_3), 1,20(H-4′b), 1,20(5′--CH_3), 1,10(H-7b), 1,04(4-CH_3), 1,02(6-CH_3), 1,02(10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209,9(C-9), 175,7(C-1), 103,3(C-1′), 98,1(C-1″), 82,3(C-5), 80,2(C-3), 77,8(C-3″), 75,4(C-4″), 73,4 (C-2′), 68,5(C-5′), 68,4(C-5″), 62,1(C-8), 59,9(C-3′), 56,2(3″--OCH_3), 51,4(1-OCH_3), 49,8(8-CH_2), 42,0(C-2), 39,1(C-4), 36,6 (C-4′), 33,9(C-2″), 32,7(3′-$NHCH_3$), 32,6(C-7), 32,3(C-6), 29,0 (10-CH_2), 20,6(5′-CH_3), 17,2(5″-CH_3), 17,0(6-CH_3), 11,7(2-CH_3), 10,3(4-CH_3), 6,9(10-CH_3).

Príklad 4

3′-N-demetyl-*epi*-oleandomycín (3B)

28.09.01

Produkt 2B (1,42 g, 1,5 mol) sa rozpustí v etanole (23 ml), pH s pufrom pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody) upraví na 6,8, pridá sa Pd/C 10% (0,15 g) a reakčná zmes sa hydrogenuje počas miešania 4,5 hodiny v autokláve pri tlaku vodíka 10^5 Pa, pri izbovej teplote. Izolácia sa uskutoční ako v príklade 3. Po odparení pri zníženom tlaku sa produkt prípadne čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu pri použití sústavy chloroform-metanol-konc.amoniak 60:10:1 a získa sa produkt (0,99 g) uvedený v názve s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 674

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 Rf 0,370

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak, 90:9:1,5 Rf 0,170

(IR)(KBr)cm^{-1} 3450, 2980, 2940, 2900, 1730, 1715, 1465, 1455, 1385, 1255, 1190, 1155, 1070, 1050, 1000, 875, 755, 670.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,09(H-13), 4,90(H-1''), 4,19(H-1'), 3,74(H-11), 3,72(H-5''), 3,71(H-3), 3,54(H-5'), 3,44(H-5), 3,44 (H-3''), 3,41(3''-OCH_3), 3,23(H-10), 3,17(H-2'), 3,15(H-4''), 2,88 (H-8a), 2,88(H-8b), 2,77(H-2), 2,53(H-3'), 2,41(3'-$NHCH_3$), 2,34 (H-2''a), 2,21(H-7a), 1,95(H-4'a), 1,94(H-6), 1,85(H-7b), 1,70 (H-4), 1,53(H-12), 1,51(H-2''b), 1,30(5''-CH_3), 1,27(13-CH_3), 1,21 (5'-CH_3), 1,20(2-CH_3), 1,18(H-4'b), 1,13(6-CH_3), 1,10(12-CH_3), 1,09(10-CH_3), 1,09(4-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 212,2(C-9), 174,5(C-1), 102,9(C-1'), 99,9(C-1''), 81,5(C-3), 81,1(C-5), 77,7(C-3''), 75,6(C-4''), 73,9 (C-2'), 71,1(C-13), 70,0(C-11), 68,6(C-5''), 68,5(C-5'), 61,2(C--8), 59,6(C-3'), 56,3(3''-OCH_3), 49,9(8-CH_2), 44,6(C-2), 42,6(C--12), 41,8(C-10), 40,5(C-4), 36,9(C-4'), 33,9(C-2''), 32,9(3'--$NHCH_3$), 31,7(C-7), 30,6(C-6), 20,7(5'-CH_3), 20,2(6-CH_3), 20,2 (6-CH_3), 17,6(5''-CH_3), 16,7(13-CH_3), 14,8(2-CH_3), 10,1(12-CH_3), 9,9(4-CH_3), 9,2(10-CH_3).

28.09.01

Príklad 5

3'-*N*-demetyl-1-metoxy-1,13-seko-oleandomycín-9,13-hemiketal(3C)

Produkt 2C (1,28 g, 1,3 mol) sa rozpustí v etanole (21 ml), pH sa pufrom pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody) upraví na 6,8, pridá sa 10% Pd/C (0,18 g) a reakčná zmes sa hydrogenuje 6 hodín počas miešania v autokláve pri tlaku vodíka 10^5 Pa, pri izbovej teplote. Izolácia sa vykoná ako v príklade 3. Po odparení pri zníženom tlaku sa produkt prípadne čistí chromatografiou na stĺpci silikagélu použitím sústavy chloroform-metanol-konc.amoniak 60:10:1 a získa sa produkt (0,81 g) uvedený v názve s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 690

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 Rf 0,556

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak Rf 0,302

(IR)(KBr)cm^{-1} 3470, 2980, 2940, 2900, 1735, 1465, 1455, 1385, 1265, 1205, 1160, 1075, 1040, 1000, 900, 760, 670.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,84(H-1''), 4,30(H-1'), 4,15(H-13), 4,03(H-3), 3,76(H-5''), 3,71(1-OCH_3), 3,56(H-5'), 3,45(H-3''), 3,42(H-5), 3,39(3''-OCH_3), 3,18(H-2'), 3,14(H-4''), 2,84(H-8a), 2,79)H-2), 2,63(H-8b), 2,54(H-3'), 2,44(H-7a), 2,41(3'-$NHCH_3$), 2,26(H-2''a), 2,10(H-10), 1,96(H-6), 1,94(H-4'a), 1,92(H-4), 1,85(H-11a), 1,66(H-12), 1,47(H-2''b), 1,40(H-11b), 1,36(H-7b), 1,28(5''-CH_3), 1,22(5'-CH_3), 1,19(H-4'b), 1,16(2-CH_3), 1,04(6--CH_3), 1,00(13-CH_3), 0,98(12-CH_3), 0,98(4-CH_3), 0,81(10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$), δ 175,8(C-1), 103,7(C-1'), 98,1(C-1''), 97,4(C-9), 82,7(C-5), 80,6(C-3), 78,0(C-3''), 75,6(C-4''), 74,0 (C-2'), 68,7(C-5'), 68,5(C-5''), 66,9(C-13), 60,5(C-8), 60,1(C--3'), 56,2(3''-OCH_3), 51,7(1-OCH_3), 49,5(8-CH_2), 41,7(C-2), 38,5 (C-4), 36,9(C-4'), 35,5(C-11), 34,0(C-2''), 32,9(3'-$NHCH_3$), 32,0 (C-12, 31,7(C-6), 30,8(C-7), 27,4(C-10), 20,9(5'-CH_3), 18,3(4-

29.09.01

-CH_3), 18,0(13-CH_3), 17,4(5''-CH_3), 15,9(10-CH_3), 11,6(12-CH_3), 11,0(2-CH_3), 10,5(6-CH_3).

Príklad 6

11,12,13-trisnor-1-metoxy-10,11-seko-oleandomycín (4A)

K roztoku 3'-N-demetyl-11,12,13-trisnor-1-metoxy-10,11--seko-oleandomycínu z príkladu 3 (0,90 g; 1,5 mol) v $CHCl_3$ (60 ml) sa pridá 36% formaldehyd (0,236 ml; 8,5 mol) a 98-100% kyselina mravčia (0,217 ml; 5,8 mol). Reakčná zmes sa mieša 3,5 hodiny pri spätnom toku, ochladí sa na izbovú teplotu, naleje do vody (60 ml), pH zmesi sa upravia 2*N* NaOH na 9,0, vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje ešte trikrát $CHCl_3$ (30 ml). Kombinované organické extrakty sa sušia nad K_2CO_3, filtrujú, odparia pri zníženom tlaku, prípadne čistia na stípci silikagélu použitím sústavy chloroform-metanol-konc. amoniak 60:10:1, a získa sa produkt uvedený v názve (0,97 g) s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 618

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 Rf 0,787

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak, 90:9:1,5 Rf 0,575

(IR)(KBr)cm^{-1} 3450, 2970, 2930, 1735, 1715, 1460, 1455, 1380, 1260, 1195, 1160, 1075, 1045, 1000, 795, 755.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,92(H-1''), 4,27(H-1'), 4,00(H-3), 3,77(H-5''), 3,69(1-OCH_3), 3,48(H-5'), 3,46(H-3''), 3,41(H-5), 3,40(3''-OCH_3), 3,23(H-2'), 3,14(H-4''), 2,83(H-2), 2,78(H-8a), 2,75(H-8b), 2,66(H-7a), 2,49(H-3'), 2,43(H-10a), 2,28(3'--$N(CH_3)_2$), 2,37(H-10b), 2,31(H-2''a), 2,04(H-6), 1,88(H-4), 1,65 (H-4'a), 1,48(H-2''b), 1,29(5''-CH_3), 1,24(H-4'b), 1,23(2-CH_3), 1,20(5'-CH_3),1,20(H-7b), 1,12(4-CH_3), 1,05(6-CH_3), 1,03(10-CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 209,9(C-9, 175,6(C-1), 104,0(C-1'), 98,5(C-1''), 83,1(C-5), 80,5(C-3), 77,9(C-3''), 75,7(C-4''), 70,1(C-2'), 68,9(C-5'), 68,2(C-5''), 65,2(C-3'), 62,1(C-8), 56,0(3''-OCH_3), 51,4(1-OCH_3), 49,9(8-CH_2), 42,6(C-2), 40,0(3'-

28.09.01

-$N(CH_3)_2$, 39,6(C-4), 33,9(C-2"), 31,9(C-6), 31,8(C-7), 29,0(10--CH_2), 28,4(C-4'), 20,8(5'-CH_3), 17,5(6-CH_3), 17,2(5"-CH_3), 12,7 (2-CH_3), 10,1(4-CH_3), 7,0(10-CH_3).

Príklad 7

epi-Oleandomycín (4B)

K roztoku 3'-*N*-demetyl-*epi*-oleandomycínu z príkladu 4(1,12 g; 1,7 mol) v $CHCl_3$ (75 ml) sa pridá 36% formaldehyd (0,291 ml; 10,5 mol) a 98-100 % kyselina mravčia (0,267 ml; 7,1 mol). Reakčná zmes sa mieša 7 hodín pri spätnom toku. Izolácia sa vykoná ako v príklade 6. Po odparení pri zníženom tlaku sa produkt prípadne čistí na stĺpci silikagélu použitím sústavy metylénchlorid-metanol-konc.amoniak 90:9:1,5 a získa sa produkt uvedený v názve (1,11 g) s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami:

EI-MS m/z 688

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 RF 0,667

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak, 90:9:1,5 Rf 0,415

(IR)(KBr)cm^{-1} 3457, 2974, 2937, 2788, 1717, 1456, 1382, 1331, 1258, 1185, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 934, 871, 831, 755, 666.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 4,96(H-13), 4,88(H-1"), 4,21(H-1'), 3,83(H-11), 3,74(H-5"), 3,72(H-3), 3,48(H-5'), 3,46(H-3"), 3,41 (3"-OCH_3), 3,41(H-5), 3,26(H-10), 3,26(H-2'), 3,15(H-4"), 2,79 (H-8a), 2,79(H-8b), 2,78(H-2), 2,63(H-7a), 2,55(H-3'), 2,36(H--2"a), 2,33(3'-$N(CH_3)_2$, 1,88(H-6), 1,84(H-4), 1,77(H-12), 1,71 (H-4'a), 1,53(H-7b), 1,51(H-2"b), 1,29(5"-CH_3), 1,29(13-CH_3), 1,27(H-4'b), 1,23(2-CH_3), 1,22(5'-CH_3), 1,17(4-CH_3), 1,15(6-CH_3), 1,07(12-CH_3), 1,06(10-CH_3).

^{13}C NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 210,6(C-9), 174,1(C-1), 104,0(C-1'), 99,8(C-1"), 83,0(C-5), 81,9(C-3), 77,7(C-3"), 75,7(C-4"), 72,8 (C-13), 70,1(C-2'), 69,4(C-11), 68,9(C-5'), 68,4(C-5"), 65,1(C-

28.09.01

-3'), 60,9(C-8), 56,1(3''-OCH_3), 51,1(8-CH_2), 44,8(C-2), 42,4(C--10), 42,3(C-4), 40,1(C-12), 39,9(3'-$N(CH_3)_2$), 33,9(C-2''), 31,7 (C-7), 31,0(C-6), 28,3(C-4'), 20,8(5'-CH_3), 19,2(6-CH_3), 17,2(5''--CH_3), 15,5(13-CH_3), 14,5(2-CH_3), 11,0(12-CH_3), 9,6(4-CH_3), 8,7 (10-CH_3).

Príklad 8

1-metoxy-1,13-seko-oleandomycín-9,13-hemiketal (4C)

K roztoku 3'-*N*-demetyl-1-metoxy-1,13-seko-oleandomycín--9,13-hemiketalu (1,19 g; 1,7 mol) z príkladu 5 v $CHCl_3$ (80 ml) sa pridá 36% formaldehyd (0,274 ml; 9,9 mol) a 98-100% kyselina mravčia (0,252 ml; 6,7 mol). Reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri spätnom toku. Izolácia sa vykoná ako v príklade 6. Po odparení pri zníženom tlaku sa produkt prípadne čistí na stĺpci silikagélu použitím sústavy metylénchlorid-metanol--konc.amoniak 60:9:1,5 a získa sa produkt uvedený v názve (0,85 g) s nasledujúcimi fyzikálno chemickými konštantami.

EI-MZ m/z 704

TLC, chloroform-metanol-konc.amoniak, 60:10:1 RF 0,759

metylénchlorid-metanol-konc.amoniak, 90:9:1,5 Rf 0,509

(IR)(KBr)cm^{-1} 3465, 2973, 2936, 2788, 1733, 1456, 1383, 1298, 1260, 1199, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 987, 932, 895, 833, 755, 666.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88(H-1''), 4,29(H-1'), 4,15(H-13), 4,00(H-3), 3,78(H-5''), 3,69(1-OCH_3), 3,49(H-5'), 3,45(H-3''), 3,41(H-5), 3,40(3''-OCH_3), 3,27(H-2'), 3,14(H-4''), 2,83(H-8a), 2,81(H-2), 2,67(H-8b), 2,52(H-3'), 2,38(H-7a), 2,30(3'-$N(CH_3)_2$), 2,25(H-2''a), 2,12(H-10), 1,87(H-6), 1,85(H-4), 1,82(H-11a), 1,67(H-4'a), 1,62(H-12), 1,47(H-7b), 1,44(H-2''b), 1,37(H-11b), 1,28(H-4'b), 1,28(5''-CH_3), 1,23(5'-CH_3), 1,16(2-CH_3),1,11(6-CH_3), 1,04(4-CH_3), 1,04(13-CH_3), 0,99(12-CH_3), 0,81(10-CH_3).

^{13}C NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 175,7(C-1), 104,2(C-1'), 98,1(C-1''), 97,4(C-9), 83,0(C-5), 80,6(C-3), 78,0(C-3''), 75,8(C-4''), 70,3

28.09.01

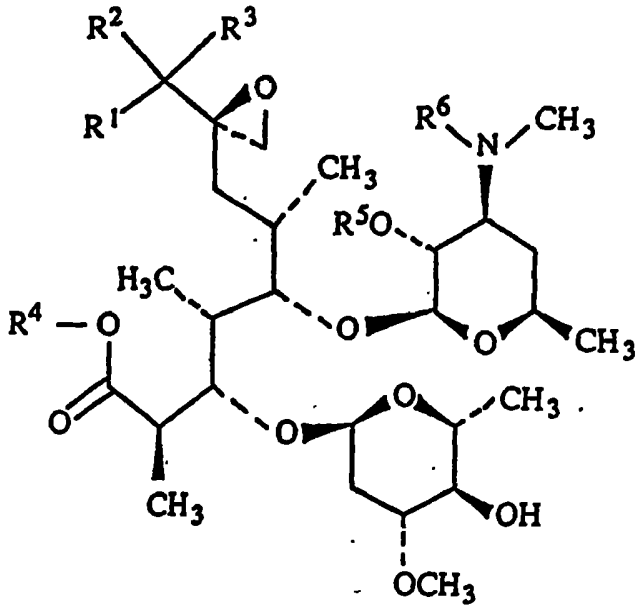
(C-2'), 69,0(C-5'), 68,3(C-5''), 66,9(C-13), 65,2(C-3'), 60,5(C--8), 56,1(3''-OCH_3), 51,6(1-OCH_3), 49,6(8-CH_2), 42,0(C-2), 40,1(3'-$N(CH_3)_2$), 38,9(C-4), 35,6(C-11), 34,0(C-2''), 32,1(C-12), 31,3(C-6), 30,0(C-7), 28,8(C-4'), 27,3(C-10), 21,0(5'-CH_3), 18,3(4-CH_3), 18,2(13-CH_3), 17,1(5''-CH_3), 15,9(10-CH_3), 11,7(12--CH_3), 11,5(2-CH_3), 10,2(6-CH_3

PATENTSERVIS BRATISLAVA a.s.
Hybešova 40
831 06 Bratislava
703

28.09.01
PV 918-01

Patentové nároky

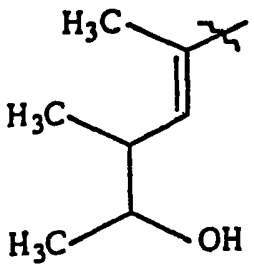
1. Derivát oleandomycínu všeobecného vzorca I



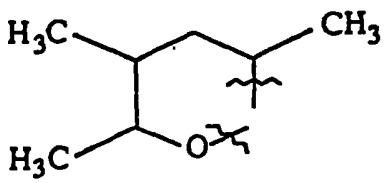
I

kde

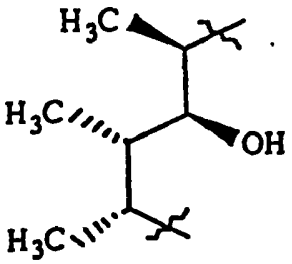
R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, skupinu vzorca II, spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca III alebo spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V



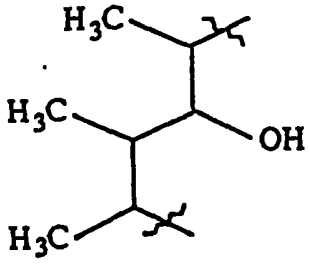
II



III



IV



V

28.09.01

R^2 spoločne s R^3 znamená ketón alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca III,

R^3 znamená skupinu OH alebo spoločne s R^2 znamená ketón,

R^4 znamená metylovú skupinu alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V,

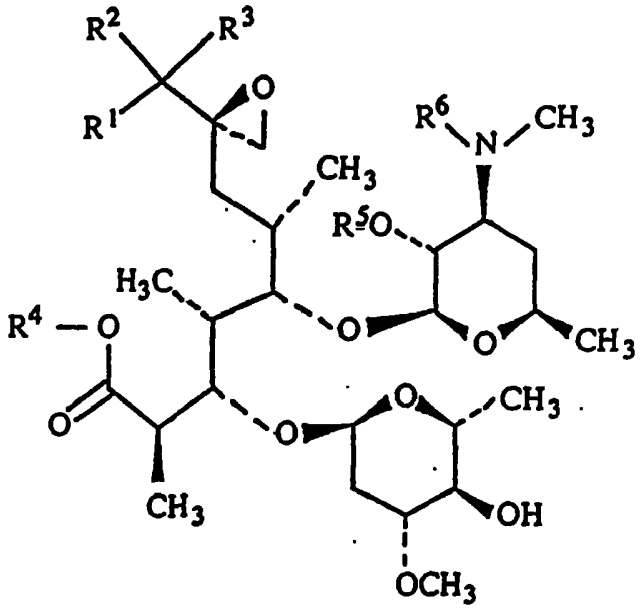
R^5 znamená vodík alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

R^6 znamená vodík alebo metylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu, a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami.

2. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^4 znamenajú skupinu vzorca IV, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.
3. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.
4. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^4 znamenajú skupinu vzorca V, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.
5. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 znamená skupinu vzorca II, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu.
6. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík.
7. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^4 znamenajú skupinu vzorca V, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík.
8. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^2 znamenajú skupinu vzorca III, R^3 znamená OH skupinu, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík.

28.09.01

9. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^4 a R^6 sú rovnaké a znamenajú metylovú skupinu a R^5 je vodík.
10. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^4 znamenajú skupinu vzorca V, R^2 spoločne s R^3 znamenajú ketón, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina.
11. Derivát oleandomycínu podľa nároku 1, kde R^1 spoločne s R^2 znamenajú skupinu vzorca III, R^3 je OH skupina, R^4 a R^6 sú rovnaké a znamenajú metylovú skupinu a R^5 je vodík.
12. Spôsob prípravy derivátu oleandomycínu všeobecného vzorca I

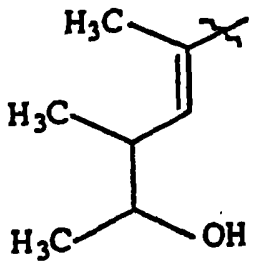


I

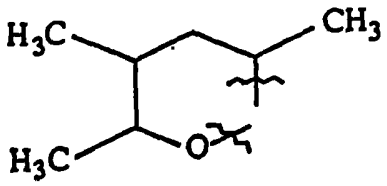
kde

R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, skupinu vzorca II, spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca III alebo spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V

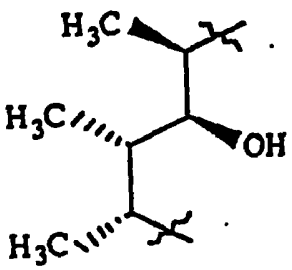
28.09.01



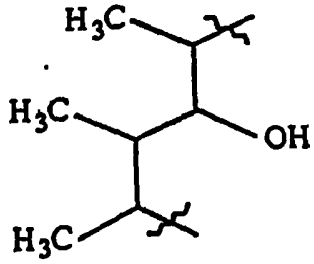
II



III



IV



V

R^2 spoločne s R^3 znamená ketón alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca III,

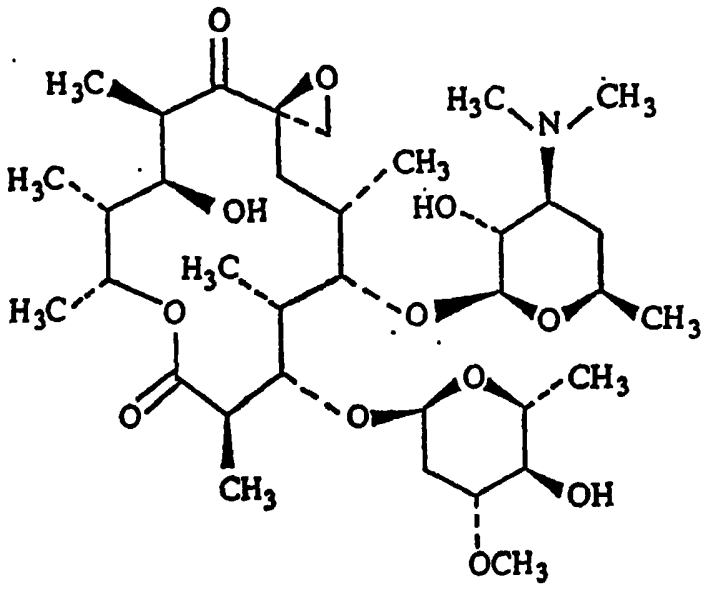
R^3 znamená skupinu OH alebo spoločne s R^2 znamená ketón,

R^4 znamená metylovú skupinu alebo spoločne s R^1 znamená skupinu vzorca IV alebo skupinu vzorca V,

R^5 znamená vodík alebo benzyloxykarbonylovú skupinu,

R^6 znamená vodík alebo metylovú skupinu alebo benzyloxykarbonylovú skupinu, a ich farmaceuticky prijateľné adičné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami,

v y z n a č u j ú c u s a t ý m, že sa oleandomycín vzorca VI



VI

28.09.01

nechá reagovať s benzyloxykarbonylchloridom v prítomnosti báz, výhodne hydrogenuhličitanu sodného, v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, výhodne benzénu alebo toluénu a získa sa 2'-0,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N-demetyloleandomycín všeobecného vzorca I, kde R^1 spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca IV, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu, na ktorý sa pôsobí zodpovedajúcim metylačným činidlom, výhodne s metyljodidom, v prítomnosti bázy, výhodne hydridu sodného, pri teplote od -15° C do teploty miestnosti, výhodne pri 0 až 5° C, vo vhodnom aprotickom rozpúšťadle alebo rozpúšťacej zmesi, výhodne DMSO--THF=1:1 a separácii na silikagélovej kolóne v systéme toluén-etylacetát=1:1 sa získa chromatograficky homogénna zlúčenina 2A všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená skupinu $-CH_2CH_3$, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu,

zlúčenina 2B všeobecného vzorca I, kde R^1 spoločne s R^4 znamená skupinu vzorca V, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu, a

zlúčenina 2C všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená skupinu vzorca II, R^2 spoločne s R^3 znamená ketón, R^4 znamená metylovú skupinu a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú benzyloxykarbonylovú skupinu,

pričom každý z nich sa oddelene podrobí hydrogenolýze v nižšom alkohole, výhodne v etanole, v prítomnosti pufra NaOAc/HOAc (pH 5) s katalyzátorom, ako je paládiová čerň alebo paládium na uhlí, pri tlaku vodíka 10^5 Pa, pri teplote miestnosti a získa sa v prípade 2A, zlúčenina 3A všeobecného vzorca I, kde R^1 - R^4 majú taký význam ako je uvedené pre zlúčeninu 2A a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík, a

v prípade 2B, zlúčenina 3B všeobecného vzorca I, kde R^1 - R^4 majú taký význam ako je uvedené pre zlúčeninu 2B a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík, a

28.09.01

v prípade 2C, zlúčenina 3C všeobecného vzorca I, kde R^1 spoločne s R^2 znamená skupinu vzorca III, R^3 je OH skupina, R^4 je metylová skupina a R^5 a R^6 sú rovnaké a znamenajú vodík,

pričom každý z nich sa podrobí reduktívnej N-metylácii v polohe 3' s 1 - 6,2 ekvivalentami formaldehydu (36%) v prítomnosti 1-4,2 ekvivalentov kyseliny mravčej (98-100%) alebo iného zdroja vodíka, v rozpúšťadle, ktoré je inertné voči reakcii, ako sú halogenované uhlovodíky, nižšie alkoholy alebo nižšie ketóny, výhodne chloroform, pri teplote spätného toku a získa sa

v prípade 3A, zlúčenina 4A, všeobecného vzorca I, kde R^1 - R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 2A, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina, a

v prípade 3B, zlúčenina 4B všeobecného vzorca I, kde R^1 - R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 2B, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina, a

v prípade 3C, zlúčenina 4C všeobecného vzorca I, kde R^1 - R^4 majú rovnaký význam ako pre zlúčeninu 3C, R^5 je vodík a R^6 je metylová skupina,

ktoré sa potom prípadne podrobia reakcii s anorganickými alebo organickými kyselinami počas vzniku ich farmaceuticky prijateľných adičných solí.

PATENTSERVIS BRATISLAVA a.s.
Hybešova 40
831 06 Bratislava
705