

7.1. 2011

**MAKROLID LHRH ANTAGONISTA VEGYÜLETEK ÉS ALKALMAZÁSUK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA, VALAMINT E VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK**

**KIVONAT**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány szerinti vegyületek (I) általános képletében

- A jelentése szén-, nitrogén- vagy oxigénatom;
- X és Y jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, alkoxics csoport, alkilcsoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;
- R jelentése (ciklo)alkilcsoport, (helyettesített) heterociklusos csoport, (helyettesített) alkil-cikloalkil-csoport, alkil-aril-csoport, alkilcsoporttal helyettesített heterociklusos csoport, alkenilcsoport, alkinilcsoport, -C(S)-NHR<sub>4</sub> vagy -C(NR<sub>4</sub>)-NHR<sub>4</sub> általános képletű csoport, ahol R<sub>4</sub> jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>5</sub> általános képletű csoport, ahol m értéke 2, 3, 4 vagy 5, és R<sub>5</sub> jelentése alkilcsoport, alkoxics csoport vagy (helyettesített) arilcsoport;
- R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy metilcsoport, vagy R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> együtt ciklusos csoportot képeznek, ha A jelentése szénatom;
- R<sub>3</sub> nincs jelen, ha A jelentése nitrogénatom; és n értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány tárgyköréhez tartoznak továbbá a fenti vegyületek alkalmazása, eljárás előállításukra, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, amelyek például

prostatiták, endometriózis és korai pubertás és a nem hormonális terápia kezelésére kapcsolatos egyéb betegségek kezelésében alkalmazhatók.

92963-1045/VO/LZs

PCT/US99/04658

Jellemző jelölés (I)

Saint

Pol 2011

MAKROLID LHRH ANTAGONISTA VEGYÜLETEK ÉS ÁLKÁL-  
MAZÁSUK, ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA, VALAMINT E VE-  
GYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK  
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

AZ

A találmány tárgya lutenizáló hormont leadó hormon (LHRH) antagonistáiként ható makrolid vegyületek osztálya, ezen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint a vegyületek alkalmazása és előállítása. Közelebbről a találmány 3'-N-dezmetil-3'-N-helyettesített-6-O-metil-11-dezoxi-11,12-(ciklusos karbamát)-(eritromicin A)-származékok, amelyek LHRH antagonisták.

A peteéréshez, spermaképződéshez és a nemi hormonok bioszintéziséhez a gonadotropin hormonokra, tüszőstimuláló hormonra (FSH), lutenizáló hormonra (LH) és chorion-gonadotropin hormonra van szükség. Emlősökben FSH és LH kiválasztásának szabályozásáért egyaránt egyetlen hipotalamusz hormon, az LHRH néven is ismert gonadotropint leadó hormon (GnRH) felelős.

LHRH a következő szerkezetű dekapeptid:  
 $\text{piro-Glu}^1\text{-His}^2\text{-Trp}^3\text{-Ser}^4\text{-Tyr}^5\text{-Gly}^6\text{-Leu}^7\text{-Arg}^8\text{-Pro}^9\text{-Gly}^{10}\text{-NH}_2$ ,  
amely képletben a felső indexek az egyes aminosavakból származtatott csoportoknak a dekapeptid láncán belül elfoglalt helyzetét jelölik.

A hipotalamuszban leadott LHRH az agyfüggelékmirigyben lévő receptorhoz kötődik LH és FSH leadását okozva, amelyek ezt követően szteroid nemi hormonok szintézisét fokozva hatnak az ivarmirigyekre. Állatokban és emberekben a szaporodási ciklust LHRH lüktető leadása és ezáltal LH és FSH leadása szabályozza. LHRH agonisták akut dózisa állatokban és embe-



rekben egyaránt növelik LH és szteroid nemi hormonok koncentrációját. LHRH agonisták krónikus dózisa paradox módon LH és szteroid nemi hormonok koncentrációját lecsökkentik. Következésképpen LHRH agonisták többszörös dózisának hatása nőkben az ösztrogénképződés lecsökkentése, míg férfiakban tesztoszteron termelés csökkentése. Ugyanezen hatást figyelték meg állatokban és emberekben LHRH antagonisták akut vagy krónikus dózisainak beadása után.

Az utóbbi években jelentős kutatást folytattak LHRH antagonistáival kapcsolatosan. Ezek a törekvések számos LHRH antagonistá peptidet eredményeztek, amelyek akut vagy krónikus beadás esetén emlősökben csökkentik LH és szaporodási hormonok termelését [M. J. Karten: Modes of Action of GnRH and GnRH analogs, (szerkesztők: W. F. Crowley és P. M. Conn) 277. oldal (1992)]. A szakirodalomban beszámoltak arról, hogy LHRH antagonisták hasznosak számos állapot kezelésében, amelyekben nemi szteroidok mennyiségének csökkentése kulcsszerepet játszik, ezek többek között a fogamzásgátlás, a pubertás késleltetése, jóindulatú prosztatatúltengés kezelése, hormonfüggő prosztatatumor tüneti kezelése vagy enyhítése, rejtett heréjűség, rendellenes női szőrösség, gynomozgási rendellenességek, menstruációs zavarok és endometriózis kezelése.

Jelenleg LHRH antagonistaként dekapeptideket alkalmaznak, amelyeket - csekély orális biológiai hozzáférhetőségük folytán - intravénásan vagy szubkután adnak be. Nem peptid típusú heterociklusos antagonistákat is ismertet a szakirodalom (WO95/29900, WO97/22707 és WO 97/21704). Nem peptid



típusú LHRH antagonisták lehetséges előnye javított orális biológiai hozzáférhetőségük, továbbá hogy kisebb molekulák.

LHRH antagonistaként alkalmas makrolid vegyületeket a szakirodalom azonban még nem ismertetett. Makrolid antibiotikumok és makrolid prokinetikus szerek ismertek. Eritromicinből származó, 11,12-(ciklusos karbamát)-csoportot tartalmazó makrolid antibiotikum ismerhető meg az EP 248 279 A2 dokumentumból. Hatásos baktériumellenes szerek a 3'-N-helyettesített eritromicinszármazékok (EP 0 559 896 A1). Gyomor/bél mozgás fokozására használatos 12-tagú makrolid vegyületeket is ismertettek (EP 0 349 100). Az emésztőrendszer összehúzó mozgásának fokozására hasznos vegyületekként ismertették eritromicin A, B, C és D származékait (US 4 677 097, EP 215 355 és EP 213 617). A gyomor/bél rendszer mozgását fokozó hatást ismertettek ezenkívül 8,9-(anhydroeritromicin A)-6,9-hemiacetál és 9,9-dihidro-(eritromicin A)-6,9-epoxid kvaterner származékai esetén [T. Sunazuka és munkatársai: Chem. Pharm. Bull. **37**, (10), 2701-2709 (1989)].

A fenti dokumentumok egyike sem tár fel találmány szerinti új 3'-N-dezmetil-3'-N-helyettesített-6-O-metil-11-dezoxi-11,12-(ciklusos karbamát)-(eritromicin A)-származékokat, amelyek LHRH antagonistaként hatásosak.

A találmány (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászatilag elfogadható sóik vagy észtereik, amely képletben

A jelentése

- a) szénatom,
- b) nitrogénatom vagy
- c) oxigénatom;



X és Y jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom,
- b) halogénatom,
- c) trifluor-metil-csoport,
- d) alkoxicsoport,
- e) alkilcsoport,
- f) arilcsoport vagy
- g) helyettesített arilcsoport;

R jelentése

- a) alkilcsoport,
- b) cikloalkilcsoport,
- c) heterociklusos csoport,
- d) helyettesített heterociklusos csoport,
- e) alkil-cikloalkil-csoport,
- f) helyettesített alkil-cikloalkil-csoport,
- g) alkil-aril-csoport,
- h) alkilcsoporttal helyettesített heterociklusos csoport,
- i) alkenilcsoport,
- j) alkinilcsoport,
- k)  $-C(S)-NHR_4$  vagy  $-C(NR_4)-NHR_4$  általános képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy
- l)  $-(CH_2)_n-C(CH_2)_m-R_5$  általános képletű csoport, ahol  $m$  értéke 2, 3, 4 vagy 5, és  $R_5$  jelentése alkilcsoport, alkoxicsoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom vagy



b) metilcsoport, vagy

$R_2$  és  $R_3$  együtt ciklusos csoportot képeznek, ha A jelentése szénatom;

$R_3$  nincs jelen, ha A jelentése nitrogénatom; és  
n értéke 1, 2 vagy 3.

A találmány továbbá eljárás a fenti (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az eljárás során

a) egy (2) általános képletű vegyületet nátrium-hexametil-diszilaziddal és karbonil-diimidazollal reagáltatunk,

b) az a) lépésben kapott (3) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű aminoszármazékkal reagáltatjuk, majd a 2',4''-es helyzetű védett hidroxilcsoportokról a védőcsoportot lehasítjuk,

c) a b) lépésben kapott (4) általános képletű vegyület 3'-aminocsoportját bázis jelenlétében jóddal dezmetilezzük, és

d) a c) lépésben kapott (5) általános képletű vegyületet alkilezőszerrel alkilezzük.

A találmány szerinti vegyületek baktériumellenes hatást nem vagy csak csekély mértékben fejtenek ki, LHRH receptorokhoz azonban kötődnek, és hatásos LHRH antagonisták. Ezek a vegyületek ezért hatásosak prosztatarák, endometriózis, korai pubertás és nemi hormonokkal kapcsolatos egyéb típusú betegségek kezelésében.

A fentiek alapján a találmány továbbá gyógyászati készítmény, amely LHRH antagonistaként hasznos, és emlősökben LH, tesztoszteron, ösztradiol és ösztrogén mennyiségét csökkenti.

A találmány ezenkívül az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek hím vagy nőstény emlősökben csökkentik nemi hormonok mennyiségét, és amelyek a fenti vegyületek gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazzák.

A találmány leírásában a „rövid szénláncú alkilcsoport” vagy „alkilcsoport” kifejezés 1 és 20 közötti számú szénatomot tartalmazó egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat jelöl, amelyek esetenként x-y szénatomos alkilcsoport alakban vannak megadva, ahol x és y az alkilcsoportban lévő szénatomok legkisebb, illetve legnagyobb számát jelentik. Rövid szénláncú alkilcsoportokra példák többek között a metilcsoport, etilcsoport, n-propilcsoport, izopropilcsoport, n-butilcsoport, izobutilcsoport, szek-butilcsoport, terc-butilcsoport, n-pentilcsoport, 1-metil-butil-csoport, 2,2-dimetil-butil-csoport, 2-metil-pentil-csoport, 2,2-dimetil-propil-csoport és n-hexilcsoport.

Az „alkoxics csoport” vagy „rövid szénláncú alkoxics csoport” kifejezés a fentiek szerint meghatározott olyan rövid szénláncú alkilcsoportra vonatkozik, amely éterkötéssel oxigénatomhoz kapcsolódik. Alkoxics csoportra többek között példa a metoxics csoport, etoxics csoport, izopropoxics csoport, n-pentil-oxi-csoport, terc-butoxics csoport és n-oktil-oxi-csoport. Az ilyen alkoxics csoport tartalmazhat gyűrűt is, amely többek között lehet 5 vagy 6 szénatomból álló gyűrű, amely 1 vagy 2 heteroatomot, így nitrogénatomot és/vagy oxigénatomot tartalmazhat.

Az „alkenilcsoport” kifejezés a leírásban 2-20 szénatomos, előnyösen 4-12 szénatomos, különösen előnyösen 8-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot



jelöl, amely egy vagy több szén-szén kettős kötést, előnyösen 1-3 kettős kötést is tartalmaz. A találmány szerinti vegyületek lehetnek ismert konfigurációjúak, vagy előfordulhatnak izomerek elegyeként.

Az „alkinilcsoport” kifejezés a leírásban 2-20 szénatomos, előnyösen 4-12 szénatomos, különösen előnyösen 8-10 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportot jelöl, amely egy vagy több szén-szén hármass kötéssel, előnyösen egy hármass kötéssel is tartalmaz. A találmány szerinti vegyületek lehetnek ismert konfigurációjúak, vagy előfordulhatnak izomerek elegyeként.

A „cikloalkilcsoport” kifejezésen a leírásban telített monociklusos szénhidrogéncsoportot értünk, amely a gyűrűben 3-7 szénatomot tartalmaz. Ilyen csoportok többek között a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és cikloheptilcsoport. A ciklusos csoport adott esetben helyettesített lehet többek között rövid szénláncú alkilcsoporttal, hidroxilcsoporttal, halogénatommal vagy aminocsoporttal.

A leírásban az „alkil-cikloalkil-csoport” kifejezésen a fentiek szerint meghatározott olyan cikloalkilcsoportot értünk, amely rövid szénláncú alkilcsoport-hoz kapcsolódik. Az alkil-cikloalkil-csoport az alkilcsoporton keresztül kapcsolódik a molekula egyéb részéhez, ahol az alkilcsoport 1-6 szénatomos. Ilyen csoportokra többek között példa a ciklopropil-metil-, ciklopropil-etil- és ciklobutil-metil-csoport.

Az „arilcsoport” kifejezésen a leírásban monociklusos, kondenzált biciklusos vagy kondenzált triciklusos karbociklusos gyűrűrendszert értünk, amely egy vagy több aromás gyű-



rűt tartalmaz. Ilyen csoportokra többek között példa a fenil-, naftil-, tetrahidronaftil-, fenantrenil-, bifenilenil-, indanil- és indenilcsoport.

A leírásban a „helyettesített arilcsoport” kifejezésen az előzőekben meghatározott arilcsoportot értünk, amelyben 1, 2 vagy 3 hidrogénatom egymástól függetlenül helyettesítve van, ahol a helyettesítők klóratom, brómatom, fluoratom, jódatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxicssoport, 1-6 szénatomos tio-alkoxicssoport, metoxi-metoxi-csoport, aminos csoport, 1-3 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, formilcsoport, karboxicssoport, alkoxi-karbonil-csoport, 1-3 szénatomos alkil-CO-O- vagy 1-3 szénatomos alkil-CO-NH- képletű csoport vagy karboxamidcsoport lehetnek azzal a kiegészítéssel, hogy a helyettesített arilcsoport kifejezés magában foglalja a tetrafluor-fenil- és pentafluor-fenil-csoportot is.

Az „aril-alkil-csoport” kifejezés a leírásban a fentiek szerint definiált arilcsoportra vonatkozik, amely a fentiekben meghatározott alkilcsoporthoz kapcsolódik. Az aril-alkil-csoport a molekula többi részéhez alkilcsoporton keresztül kapcsolódik, amely 1-6 szénatomot tartalmaz. Az aril-alkil-csoportban lévő arilcsoport a fentiekben meghatározott módon helyettesített lehet. Ilyen csoportokra többek között példa a [3-(4-hidroxi)-fenil]-propil-, [3-(1-metil)-(4-hidroxi)-fenil]-propil- és (4-hidroxi-benzil)-metil-csoport.

A leírásban a „heterociklusos gyűrű” vagy „heterociklusos” vagy „heterociklus” kifejezéseken oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választott heteroatomot tartalmazó 3- vagy 4-tagú gyűrűt vagy 1-3 nitrogénatomot, 1 nitrogénatomot és 1 kénatomot vagy 1 nitrogénatomot és 1 oxigénatomot tartalmazó 5-, 6- vagy 7-tagú gyűrűt értünk. Az 5-tagú gyűrű 0-2 kettős kötést, míg a 6- és 7-tagú gyűrű 0-3 kettős kötést tartalmaz. A gyűrűkben heteroatomként jelen lévő nitrogénatomok adott esetben kvaternerezettek lehetnek. A „heterociklusos” kifejezés biciklusos csoportokat is magában foglal, amelyekben bármelyik fenti heterociklusos gyűrű benzolgyűrűvel vagy ciklohexángyűrűvel vagy egy másik heterociklusos gyűrűvel kondenzált lehet (ilyen csoport többek között lehet indolil-, kinolil-, izokinolil- és tetrahidrokinolilcsoport). Heterociklusos csoportok többek között lehetnek azetidinil-, benzimidazolil-, 1,4-benzodioxanil-, 1,3-benzodioxolil-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzotienil-, dihidroimidazolil-, dihidropiranil-, dihidrofuranil-, dioxanil-, dioxolano-, furil-, homopiperidinil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, indolinil-, indolil-, izokinolinil-, izotiazolidinil-, izotiazolil-, izoxazolidinil-, izoxazolil-, morfolinil-, naftiridinil-, oxazolidinil-, oxazolil-, piperazinil-, piperidinil-, pirazinil-, pirazolinil-, piridil-, pirimidinil-, pirrolidinil-, pirrolinil-, pirrolil-, kinolinil-, tetrahidrofuranil-, tetrahidropiranil-, tiazolidinil-, tiazolil- és tienilcsoport.

Heterociklusos csoportok lehetnek helyettesítetlenek vagy egy- vagy kétszeresen helyettesítettek, ahol a helyettesítő(k) egymástól függetlenül) hidroxilcsoport, halogénatom, oxocsoport (=O), alkil-imino-csoport ( $R^*N=$  általános képletű csoport,



ahol R\* jelentése rövid szénláncú alkilcsoport), cikloalkilcsoport, arilcsoport, aril-alkil-csoport és rövid szénláncú alkilcsoport lehet(nek). Ezenkívül nitrogént tartalmazó heterociklusos csoportok nitrogénatomja lehet védett.

A „heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport” kifejezésen a leírásban a fentiek szerint meghatározott heterociklusos csoportot értünk, amely fentiek szerinti rövid szénláncú alkilcsoporthoz kapcsolódik. A heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport a molekula többi részéhez alkilcsoporton keresztül kapcsolódik, amely 1-6 szénatomot tartalmaz. Ilyen csoportok többek között lehetnek 2-piridil-metil-, 4-piridil-metil-, 2-piridil-etil-, 3-piridil-propil-, 2-piridil-propil-, 4-piridil-propil- és 2-furil-metil-csoport.

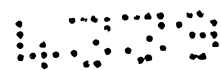
A leírásban a „helyettesített (heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport)” kifejezésen az előzőekben meghatározott heterociklusos csoporttal helyettesített csoportot értünk, amelyben a heterociklusos csoporton vagy az alkilcsoporton 1, 2 vagy 3 hidrogénatom egymástól függetlenül helyettesítve van, ahol a helyettesítők klóratom, brómatom, fluoratom, jódatom, hidroxilcsoport, cianocsoport, merkaptocsoport, nitrocsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, halogénatommal helyettesített 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxilcsoport, 1-6 szénatomos tio-alkoxilcsoport, hidroxil-alkil-csoport, metoxil-metoxil-csoport, aminocsoport, 1-3 szénatomos alkil-amino-csoport, di(1-3 szénatomos alkil)-amino-csoport, karboxaldehidcsoport, karboxilcsoport, alkoxil-karbonil-csoport, 1-3 szénatomos alkil-CO-O- vagy 1-3 szénatomos alkil-CO-NH-képletű csoport vagy karboxamidcsoport lehetnek. Ilyen cso-

portok többek között a 3-[(5-metil)-2-piridil]-propil-, 3-[(6-metil)-2-piridil]-propil-, 4-[(6-metil)-2-piridil]-butil- és (5-nitro)-2-tienil-metil-csoport.

A „heteroarilcsoport” kifejezésen a leírásban ciklusos aromás gyűrűt értünk, amely a gyűrűben 5-10 atomot tartalmaz, amelyek közül egy atom kén-, oxigén- és nitrogénatom közül van választva, a gyűrű 0-2 atomja kén-, oxigén- és nitrogénatom közül egymástól függetlenül választott további heteroatom, és a gyűrű további atomjai szénatomok, ahol a csoport a molekula maradék részéhez a gyűrű egyik atomján keresztül kapcsolódik. Ilyen csoportok többek között lehetnek piridinil-, pirazinil-, pirimidinil-, pirrolil-, pirazolil-, imidazolil-, tiazolil-, oxazolil-, izoxazolil-, tiadiazolil-, oxadiazolil-, tienil-, furanil-, kinolinil- és izokinolinilcsoport.

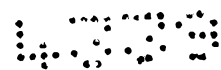
A leírásban a „helyettesített heteroarilcsoport” kifejezésen a fentiek szerint meghatározott olyan heteroarilcsoportot értünk, amelynek 1-3 hidrogénatomja helyettesített, és a helyettesítő(k) egymástól függetlenül) klór-, bróm-, fluor- vagy jód-atom, hidroxilcsoport, 1-3 szénatomos alkilcsoport, 1-6 szénatomos alkoxycsoport, metoxi-metoxi-csoport, aminocsoport vagy 1-3 alkil-amino-csoport lehet(nek). A kifejezés ezenkívül oxocsoporttal egyszeresen helyettesített heteroarilcsoportot is jelölhet, amelyre példa a 4-oxo-1H-kinolinből származtatott csoport.

Az „aprotikus oldószer” kifejezés a leírásban olyan oldószerre vonatkozik, amely protonaktivitás tekintetében viszonylag inert, vagyis nem szerepel protont leadó donorként. Ilyen típusú oldószerek többek között szénhidrogének, így hexán és



toluol, halogénezett szénhidrogének, így metilén-diklorid, etilén-klorid, kloroform, heterociklusos vegyületek, így tetrahidrofuran és N-metil-pirrolidinon, éterek, így dietil-éter és bisz-(metoxi-metil)-éter, továbbá számos egyéb vegyület, többek között dimetil-formamid, acetonitril, aceton és etil-acetát. Ilyen vegyületek szakember számára ismertek, és szakember számára nyilvánvaló, hogy adott vegyületek és reakciókörülmények esetére előnyösek lehetnek egyedi oldószerek vagy azok elegyei a reagensek oldhatóságától, reakcióképességétől és az előnyös hőmérséklettartománytól függően. Aprotikus oldószereket a szakirodalom részletesen tárgyal [John A. Riddick és munkatársai (szerkesztők): *Techniques of Chemistry Series, Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification*, 4. kiadás, John Wile & Sons, NY, 1986].

A „gyógyászati lag elfogadható só” kifejezés a leírásban olyan sókra vonatkozik, amelyek gyógyászati szakértelem alapján humán és alacsonyabb rendű állati szövetekkel érintkezésben használva szükségtelen toxikusság, irritálás, allergiás reakciók nélkül alkalmasak, továbbá az ésszerű előny és a kockázat aránya kiszámítható. Gyógyászati lag elfogadható sókat a szakirodalom részletesen tárgyal [S. M. Berge és munkatársai: *J. Pharmaceutical Sciences*, **66**, 1-19 (1977)]. A sókat előállíthatjuk a találmány szerinti vegyületek végső izolálása és tisztítása során *in situ*, vagy pedig a szabad bázis külön reagáltatjuk alkalmas szerves vagy szervetlen savval. Gyógyászati lag elfogadható, nem toxikus savaddíciós sókra példák aminocsoport szervetlen vagy szerves savakkal képzett sói, ahol szervetlen sókként alkalmasak többek között a hidrogén-



-klorid, hidrogén-bromid, foszforsav, kénsav és perklórsav, míg szerves savak közül használhatók többek között az ecetsav, oxálsav, maleinsav, borkősav, citromsav, borostyánkősav vagy malonsav. Gyógyászatilag elfogadható sók előállíthatók a technika állása szerint használt egyéb eljárásokkal, így ioncserét használva. További gyógyászatilag elfogadható sókra példák: adipát, alginát, aszkorbát, aszpartát, benzolszulfonát, benzoát, hidrogén-szulfát, borát, butirát, kámforsavsó, kámforszulfonát, citrát, ciklopentán-propionát, diglükonát, dodecilszulfát, etánszulfonát, formiát, fumarát, glükoheptonát, glicerofoszfát, glükonát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hidrogén-jodid, 2-hidroxi-etánszulfonát, laktobionát, laktát, laurát, laurilszulfát, malát, maleát, malonát, metánszulfonát, 2-naftalinszulfonát, nikotinát, nitrát, oleát, oxalát, palmitát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-proionát, foszfát, pikrát, pivalát, propionát, sztearát, szukcinát, szulfát, tartarát, tiocianát, p-toluolszulfonát, undekanoát és valerát. Jellegzetes alkálifém- és alkáliföldfém-sók többek között nátrium, lítium, kálium, kalcium és magnézium sói. További gyógyászatilag elfogadható sók alkalmas esetben lehetnek nem toxikus ammónium-, kvaterner ammónium- és aminkationok által képzett sók, ahol a használt ellenionok többek között halogenid-, hidroxil-, karboxilát-, szulfát-, foszfát-, nitrátion, rövid szénláncú alkilszulfonát- és arilszulfonátion lehetnek.

A leírásban a „gyógyászatilag elfogadható észter” kifejezés olyan észterekre vonatkozik, amelyek *in vivo* hidrolizálnak, és azokat az észtereket foglalják magukban, amelyek az emberi testben könnyen elbomlanak a hatóanyag-vegyületet vagy

annak sóját eredményezve. Alkalmas észtercsoportok többek között a gyógyászatilag elfogadható alifás karbonsavakból, különösen alkán-, alkén-, cikloalkánsavakból és alkándisavakból származtatott észterek, amelyekben az egyes alkil- vagy alkenilcsoportok kedvezően legfeljebb 6 szénatomot tartalmaznak. Megfelelő észterekre példák a hangyasav-észterek, acetátok, propionátok, butirátok, akrilátok és etil-szukcinátok.

A találmány szerinti vegyületekben számos aszimmetriacentrum lehet. Egyéb utalás hiányában a találmány magában foglalja a különböző sztereoizomereket és azok elegyeit. Ennek megfelelően amikor egy kötést hullámvonallal jelölünk, ez azt jelenti, hogy jelen lehet sztereoizomerek elegye vagy fel-tüntetett vagy fel nem tüntetett orientációjú egyedi izomer.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyekben

R jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, heterociklusos csoport, heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport vagy alkil-cikloalkil-csoport;

X és Y jelentése egymástól függetlenül klór-, fluor- vagy hidrogénatom, dioxolano- vagy alkoxics csoport;

A jelentése szén- vagy nitrogénatom,

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy ciklopropilcsoport, és

n értéke 1.

Jellegzetes találmány szerinti vegyületek a következők:

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izovaleril-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-metil-tio-propil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-tetrahidrotienil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3,4-dimetil-ciklopentil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-etil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-  
-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karba-  
mát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fene-  
til-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karba-  
mát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[[karboxi-(3,4-difluor-  
or-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-piridil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-pentil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(ciklopropil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(ciklopropil-etil)]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dimetil-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-  
metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-  
-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-furil]-metil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(6-metil)-piridil]-metil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-etoxi-benzil)-11-dezoxi-11-[karbo-  
xi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-metil-tio)-butil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-{karboxi-[3,4-(1,4-  
-dioxano)-fenetil-amino]}-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(metil-szulfoxi)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-etil-tiokarbamid-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-fural]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-imidazolil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[(5-nitro)-2-tienil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[5-nitro-2-furil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuril]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[6-metil-2-piridil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(1-bróm-2-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(4-metil-1-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-dimetil-amino-1-naftil)-metil-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-[3'-N-3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-3-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[4-(6-metil-2-piridil)]-butil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[1-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[(1-metil)-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-11-dez-  
oxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-  
-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(6-metil-2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(5-metil-2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-benzil)-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-(4-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[(3-metil-tio)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-oxiranil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-guanidino-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát) és

3'-N-dezmetil-3'-N-2-(4,5-dihidroimidazolil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát).

Előnyösebbek a következő vegyületek:

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát) és

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát).

### **LHRH agonisták és antagonisták hatása és hasznossága**

Az LHRH agonisták és a találmány szerinti antagonistá vegyületek hasznosak korai pubertás, prosztatatarák, jóindulatú prosztatátúltengés (BPH), endometriózis, méhfibroma, mellrák, akne, menstruáció előtti szindróma, policisztás petefészek-szindróma és olyan betegségek kezelésében, amelyeket mind-

két nemű emberekben vagy állatokban az ivarmirigyekben termelt hormon feleslege vagy hiánya okoz. A találmány szerinti LHRH antagonisták a szaporodás szabályozására is hasznosak nők és férfiak esetén egyaránt. A találmány szerinti vegyületek hasznosak férfiakban tesztoszteron és dihidrotesztoszteron (DHT), valamint nőkben ösztrogén és ösztradiol szintjének csökkentésére.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag hatásos mennyiségét vagy azt tartalmazó gyógyászati készítményt beadhatjuk humán páciensnek vagy állatnak. E vegyületeket vagy készítményeket beadhatjuk a sajátos végső felhasználástól függő bármilyen módon, így orálisan, parenterálisan (beleértve a szubkután, intramuszkuláris és intravénás beadást), vaginálisan, különösen fogamzásgátlás céljából, rektálisan, bukkálisan (beleértve a szublingvális beadást), transzdermálisan vagy intranazálisan). A legalkalmasabb beadási mód bármely adott esetben függ a használatától, az adott hatóanyagtól, a kezelt betegről és a kezelőorvos szakvéleményétől. A találmány szerinti vegyületet vagy készítményt beadhatjuk az alábbiakban részletesebben ismertetett lassú hatóanyag-leadású készítmény, depokészítmény vagy implantátum alakjában is.

Hím vagy nőstény emlősökben nemi hormonok szintjének szabályozására a fentiek szerint a hatóanyagot általában 1-200 mg/kg testtömeg, előnyösen 1-30 mg/kg testtömeg napi dózisban adjuk be. A beadást lefolytathatjuk napi egyetlen alkalommal, több részre elosztva vagy - a leghatásosabb eredmények elérése céljából - lassú hatóanyag-leadású készítményt használva.

E vegyületek és készítmények beadásához a pontos dózist és beadási módot a kezelt beteg szükségleteitől, a betegség súlyosságától és a kezelőorvos véleményétől függően kell meghatározni. Parenterális beadás általában kisebb dózisokat tesz szükségessé, mint egyéb beadási módok, amelyek jobban függenek a felszívódástól.

A találmány ezenkívül gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként találmány szerinti vegyületet tartalmaz gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus hordozó mellett. A fentiek értelmében ilyen készítményeket előállíthatunk parenterális (szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás) beadáshoz különösen folyékony oldatok vagy szuszpenziók alakjában; vaginális vagy rektális beadáshoz különösen félszilárd alakban, így krémként vagy kúpként; orális vagy bukkális beadáshoz különösen tabletták vagy kapszulák alakjában; vagy pedig intranazálisan, különösen por, orrcsepp vagy aeroszol alakjában.

A készítményeket kényelmesen beadhatjuk egységdózis alakjában, amelyek a gyógyszerészeti gyakorlatban ismert bármilyen eljárással előállíthatók [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA., 1970]. Parenterális beadásra szolgáló formálások szokásos szaporítóanyagként tartalmazhatnak steril vizet vagy sóoldatot, polialkilénglikolokat, így polietilénglikolt, növényi eredetű olajokat vagy hidrogénezett ásványolajszármazékokat. Inhalálással végzett beadáshoz szolgáló formálások lehetnek szilárd alakban, e készítmények szaporítóanyagként többek között tartalmazhatnak laktózt, vagy pedig lehetnek vizes vagy olajos oldatok alakjában orrcseppekként történő beadáshoz. Bukkális

beadáshoz szolgáló jellegzetes szaporítóanyagok többek között cukrok, kalcium-sztearát, magnézium-sztearát és előgéllesztett keményítő.

Különösen kívánatos a találmány szerinti vegyületek leadása a betegnek egyetlen beadásból hosszabb időn, így egy héttől egy évig terjedő időszakon keresztül. Használhatók különböző lassú leadású készítmények, depokészítmények vagy implantátum alakjában lévő dózisok. Így egy adagolási forma tartalmazhat találmány szerinti vegyületet gyógyászatilag elfogadható, nem toxikus só alakban, amely testfolyadékokban kis mértékben oldódik, amely többek között lehet a) több-bázisú savval képzett savaddíciós só, ahol a több-bázisú sav lehet foszforsav, kénsav, citromsav, borkősav, tanninsav, pamoin-sav, alginsav, poliglutaminsav, naftalin-mono- vagy -diszulfonsav és poligalakturonsav; b) többértékű fémkationnal képzett só, ahol a fémkation többek között lehet cink-, kalcium-, bizmut-, bárium-, magnézium-, alumínium-, réz-, kobalt-, nikkel- és kadmiumkation, vagy pedig szerves kationnal képzett só, ahol a szerves kation többek között származhat N,N'-debenzil-etilén-diaminból vagy etilén-diaminból; vagy pedig c) lehet a) és b) kombinációja, többek között cink-tannát. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek vagy - előnyösen - viszonylag oldhatatlan sóik, mint a fentiekben említettek, képezhetők gélben, így alumínium-monosztearát-gélben, ehhez többek között megfelelő injektálásra alkalmas szezámolaj. Különösen előnyös sók többek között cinksók, cink-tannátok és pamoátsók. Injektálásra szolgáló lassú hatóanyag-leadású depokészítmények egy másik típusa a vegyületet vagy só-t lassan lebomló, nem

toxikus, nem antigén polimerben, így politejsav/poliglikolsav polimerben (US 3 773 919) diszpergálva vagy kapszulázva tartalmazza. A találmány szerinti vegyületek vagy - előnyösebben - a fentiekben ismertetettek szerint viszonylag oldhatatlan sóik koleszterinmátrixú pelletben is lehet formálva, különösen állatoknak szánt készítmények esetén. További lassú hatóanyag-leadású depokészítmények vagy implantátum alakjában lévő készítmények, így liposzomák a szakirodalomból ismertek [J. R. Robinson (szerkesztő): Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]. LHRH típusú vegyületekre vonatkozóan különösen az US 4 010 125 dokumentumra hivatkozunk.

#### **LHRH antagonista aktivitás**

A találmány szerinti jellegzetes vegyületeket LHRH patkány hipofízis receptorhoz kötődés ( $pK_1$ ) és patkány hipofízis sejtek LH gátlására vonatkozó antagonista képesség ( $pA_2$ ) tekintetében *in vitro* vizsgálatokban tanulmányozzuk. A vizsgálatokat a szakirodalomban ismertetett módon folytatjuk le [F. Haviv és munkatársai: J. Med. Chem., **32**, 2340-2344 (1989)]. A receptor kötési affinitása ( $pK_1$ ) az egyensúlyi disszociációállandó negatív logaritmus. A találmány szerinti jellegzetes vegyületekre vonatkozóan  $pK_1$  eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

| példa<br>száma | pK <sub>i</sub> | példa<br>száma | pK <sub>i</sub> | példa<br>száma | pK <sub>i</sub> |
|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 1.             | 9,09            | 32.            | 10,08           | 63.            | 8,13            |
| 2.             | 9,24            | 33.            | 9,17            | 64.            | 8,16            |
| 3.             | 9,13            | 34.            | 8,00            | 65.            | 8,13            |
| 4.             | 8,49            | 35.            | 8,12            | 66.            | 8,86            |
| 5.             | 8,44            | 36.            | 8,04            | 67.            | 8,11            |
| 6.             | 8,09            | 37.            | 8,04            | 68.            | 8,29            |
| 7.             | 8,33            | 38.            | 8,17            | 69.            | 8,21            |
| 8.             | 8,13            | 39.            | 8,29            | 70.            | 8,23            |
| 9.             | 8,36            | 40.            | 8,24            | 71.            | 8,21            |
| 10.            | 8,76            | 41.            | 8,07            | 72.            | 9,17            |
| 11.            | 8,51            | 42.            | 8,14            | 73.            | 9,67            |
| 12.            | 8,68            | 43.            | 8,45            | 74.            | 8,50            |
| 13.            | 8,10            | 44.            | 8,84            | 75.            | 8,90            |
| 14.            | 8,75            | 45.            | 8,45            | 76.            | 8,04            |
| 15.            | 8,20            | 46.            | 8,94            | 77.            | 8,21            |
| 16.            | 8,40            | 47.            | 8,60            | 78.            | 8,10            |
| 17.            | 8,37            | 48.            | 8,72            | 79.            | 8,11            |
| 18.            | 8,23            | 49.            | 8,50            | 80.            | 8,40            |
| 19.            | 8,80            | 50.            | 9,01            | 81.            | 8,36            |
| 20.            | 8,49            | 51.            | 8,20            | 82.            | 8,64            |
| 21.            | 8,21            | 52.            | 8,10            | 83.            | 8,46            |
| 22.            | 8,35            | 53.            | 8,52            | 84.            | 8,15            |
| 23.            | 8,17            | 54.            | 8,39            | 85.            | 8,23            |
| 24.            | 8,56            | 55.            | 8,14            | 86.            | 8,75            |
| 25.            | 8,38            | 56.            | 8,75            | 87.            | 8,65            |

1. táblázat (folytatás)

| példa száma | pK <sub>i</sub> | példa száma | pK <sub>i</sub> | példa száma | pK <sub>i</sub> |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| 26.         | 8,83            | 57.         | 8,04            | 88.         | 8,68            |
| 27.         | 8,81            | 58.         | 8,81            | 89.         | 8,38            |
| 28.         | 9,49            | 59.         | 8,43            | 90.         | 8,39            |
| 29.         | 9,27            | 60.         | 8,57            | 91.         | 8,02            |
| 30.         | 9,29            | 61.         | 8,57            | 92.         | 8,20            |
| 31.         | 9,57            | 62.         | 8,52            | 93.         | 8,30            |

pA<sub>2</sub> értéke az antagonistá azon koncentrációjának negatív logaritmus, amely az agonista leuprolid által kiváltott válasz-görbét 2-szer nagyobb koncentrációhoz tolja el. Leuprolid a piro-Glu<sup>1</sup>-His<sup>2</sup>-Trp<sup>3</sup>-Ser<sup>4</sup>-Tyr<sup>5</sup>-D-Leu<sup>6</sup>-Leu<sup>7</sup>-Arg<sup>8</sup>-Pro<sup>9</sup>-NH<sub>2</sub> szerkezetű LHRH agonista (US 4 005 063). Legalább 7,0 értékű pA<sub>2</sub> értékek jellemzően jó LHRH antagonistá képességet jeleznek. Jellemző vegyületekre vonatkozó pA<sub>2</sub>-értékeket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat

| példa száma | pA <sub>2</sub> | példa száma | pA <sub>2</sub> |
|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| 1.          | 9,10            | 26.         | 8,66            |
| 3.          | 8,60            | 27.         | 8,42            |
| 16.         | 7,49            | 28.         | 8,52            |
| 20.         | 7,53            | 29.         | 8,97            |
| 21.         | 7,26            | 30.         | 8,28            |
| 22.         | 7,52            | 31.         | 8,24            |
| 23.         | 7,30            | 32.         | 7,58            |
| 25.         | 7,43            | 33.         | 8,40            |

A találmány szerinti vegyületeket és eljárásokat a következőkben a találmány szerinti vegyületek előállítását szemléltető 1. és 2. reakcióvázlat kapcsán ismertetjük. A vegyületeket kereskedelmi forgalomban beszerezhető vagy szintetizált reagensek használatával állítjuk elő.

A reakcióvázlatok és a példák ismertetése során a következő rövidítéseket használjuk:

|                    |   |                                                          |
|--------------------|---|----------------------------------------------------------|
| Ac                 | - | acetylcsoport,                                           |
| APCI               | - | légtörő nyomáson lefolytatott kémiai ionizálás,          |
| CDI                | - | karbonil-diimidazid,                                     |
| CH <sub>3</sub> CN | - | acetonitril,                                             |
| CI vagy DCI        | - | deszorpciós kémiai ionizálás,                            |
| DMF                | - | dimetil-formamid,                                        |
| ESI                | - | elektronaszórásos ionizálás,                             |
| EtOAc              | - | etil-acetát,                                             |
| FAB                | - | gyors atomokkal végzett bombázás,                        |
| FTIR               | - | Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópia,       |
| HPLC               | - | nagy teljesítőképességű folyadék-kromatográfiás eljárás, |
| IR                 | - | infravörös spektroszkópia,                               |
| MeOH               | - | metanol,                                                 |
| MIC                | - | mikroszkóp,                                              |
| MS                 | - | tömegspektrum,                                           |
| NaHDMS             | - | nátrium-hexametil-diszilazid,                            |
| R <sub>f</sub>     | - | retenciós tényező,                                       |
| R <sub>t</sub>     | - | retenciós idő,                                           |
| TBAF               | - | tetrabutyl-ammónium-fluorid,                             |
| THF                | - | tetrahidrofuran,                                         |



- TLC - vékonyréteg-kromatográfia,
- TMS - trimetil-szilil,
- TMS Cl - trimetil-szilil-klorid és
- DCM - metilén-diklorid.

A kiindulási anyagként szolgáló (1) képletű 6-O-metil-eritromicin A (klaritromicin) kereskedelmi forgalomban beszerezhető BIAVIN kereskedelmi nevű termékként (gyártó cég: Abbott Laboratories) a 2'- és 4''-es helyzetben a szakirodalomban ismertetett módon alkalmas hidroxilvédőcsoporttal védve van [T. W. Greene és P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, John Wiley & Son, Inc. 1991]. Hidroxilcsoportot védő reagensek többek között lehetnek: ecetsavanhidrid, benzoesavanhidrid, benzil-klór-szénsav-észter, hexametil-diszilazán vagy aprotikus oldószerben lévő trialkil-szilil-klorid.

Az (1) képletű 6-O-metil-eritromicin A 2'- és 4''-es helyzetében lévő hidroxilcsoportot az 1. reakcióvázlaton bemutatott módon védhetjük egyidejűleg vagy egymást követően, ezáltal (2) általános képletű vegyületet kapunk, ahol  $R^P$  jelentése hidroxil-védőcsoport. Az  $R^P$  védőcsoport előnyös jelentése trimetil-szilil- vagy acetylcsoprt.

Aprotikus oldószerek többek között lehetnek: metilén-diklorid, kloroform, DMF, THF, N-metil-pirrolidinon, dimetil-szulfoxid, dietil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, hexametil-foszforsav-triamid, a felsorolt vegyületek elegyei vagy egy vagy több felsorolt oldószer éterrel, tetrahidrofuránnal, 1,2-dimetoxi-etánnal, acetonitrillel, etil-acetáttal vagy acetonnal alkotott elegye. Aprotikus oldószerek nem be-



folyásolják a reakciót hátrányosan, ilyen oldószerek előnyösen a metilén-diklorid, kloroform, DMF, THF, N-metil-pirrolidinon és e vegyületek elegyei.

A (2) általános képletű védett vegyületet 0-25 °C hőmérsékletű aprotikus oldószerben lévő nátrium-hexametil-diszilaziddal vagy nátrium-hidriddel és karbonil-diimidazollal kezelve (3) általános képletű vegyületet kapunk. A (3) általános képletű vegyületet (II) általános képletű aminnal oldószer nélkül vagy acetonitrilben 25-80 °C hőmérsékleten kezelve, majd a védőcsoportokat lehasítva (4) általános képletű N-helyettesített ciklikus karbamátot kapunk. A (4) általános képletű vegyület előállítására a 2'- és 4''-es helyzetű hidroxilcsoport védőcsoportját a szakirodalomban ismertetett módon hasítjuk le [T. W. Greene és P. G. M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás., John Wiley & Son, Inc. 1991].

A 3'-N-dimetil-csoport dezmetilezésére a (4) általános képletű vegyületet alkalmas bázis, így nátrium-acetát és fény- vagy hőforrás jelenlétében jóddal kezeljük, ezt követően a reakcióelegyhez nátrium-tioszulfátot adunk, majd a reakcióelegyet feldolgozva (5) általános képletű vegyületet kapunk. Az N-dezalkilezést lefolytathatjuk klór-szénsav-észter típusú reagenseket, így benzil-klór-szénsav-észtert, allil-klór-szénsav-észtert vagy vinil-klór-szénsav-észtert használva is.

(5) általános képletű 3'-N-dezmetil-vegyületet alkilezhetünk megfelelő aldehiddel vagy ketonnal fém-hidrid, így nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] vagy nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát(III)] vagy pedig Pd/C katalizátor jelenlétében protikus vagy nem protikus oldószerben hidrogénatmoszféra alatt. Az



(5) általános képletű vegyület előállítása során használható aldehidek és katonok többek között lehetnek ciklopropil-karboxaldehid, acetón, n-propanal, ciklohexanon, ciklopentanon, izovaleraldehid, ciklobutanon, izopropil-aldehid, 2'-piridin-karboxaldehid és 4-tiazol-karboxaldehid.

(5) általános képletű 3'-N-dezmetil-vegyület alkilezését lefolytathatjuk megfelelő alkilezőszerrel bázis jelenlétében végzett reakció útján is, ennek során a technika állásából ismert módon eljárva (6) általános képletű vegyületet kapunk. Az (5) általános képletű vegyület előállítása során használt alkilezőszerek többek között lehetnek rövid szénláncú alkil-halogenidek, így etil-bromid, halogénatommal helyettesített rövid szénláncú alkil-halogenidek, cianocsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkil-halogenidek, hidroxilcsoporttal helyettesített rövid szénláncú alkil-halogenidek, egyéb rövid szénláncú alkenil-halogenidek, így metil-allil-klorid, rövid szénláncú alkinil-halogenidek, így propargil-bromid, rövid szénláncú cikloalkil-halogenidek, rövid szénláncú cikloalkil-metil-halogenidek, így ciklopropil-metil- és benzil-halogenidek.

A 2. reakcióvázlat az 1. példa sajátos lefolytatási módját ismerteti. Ennek során (7) képletű 2'-acetyl-6-O-metil-eritromicin A vegyületet trimetil-szilil-kloriddal kezelve (8) képletű vegyületet kapunk. A (8) képletű vegyületet nátrium-hexametil-diszilaziddal és karbonil-diimidazollal kezelve a 12-O-acilimidazol-származékot kapjuk, amelyet ezt követően a 11,12-(ciklusos karbamát)-származék előállítására 3,4-diklór-fenetil-aminnal reagáltatunk. Az így kapott 11,12-(ciklusos karbamát)-ot metanollal kezelve a (9) képletű vegyületet kapjuk. A



4''-es helyzetű védett hidroxilcsoport védőcsoportját ismert módon lehasítva (10) képletű vegyületet kapunk. A (10) képletű vegyületet nátrium-acetát jelenlétében jóddal kezelve, majd a reakcióelegyhez nátrium-hidrogén-szulfidot adva a (11) képletű vegyületet kapjuk. A 3'-nitrogénatom alkilezését ciklopentanonnal folytatjuk le metanolban lévő nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] és egy néhány csepp ecetsav jelenlétében, ennek során a végterméket, a (12) képletű vegyületet kapjuk.

A következőkben a találmányt nem korlátozó értelmű példákkal szemléltetjük.

### 1. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,-4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát) [2. reakcióvázlat, (12) képletű vegyület]**

A szakirodalomból ismert módon 6-O-metil-eritromicin A (kereskedelmi forgalomban BIAXIN néven kapható, Abbot Laboratories gyártmányú) vegyületet a 2'-es helyzetben hidroxil-védőcsoporttal védünk.

**1. lépés: 2'-O-acetil-4''-O-trimetil-szilil-6-O-metil-(eritromicin A) [2. reakcióvázlat, (8) képletű vegyület]**

45 g (57 mmol) 2'-O-acetil-6-O-metil-(eritromicin A) reagenst 450 ml metilén-dikloridban oldunk, és az oldatot jeges vizes fürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az oldathoz egy részletben 13,8 ml (171 mmol) piridint adunk, majd 15 perc alatt 14,5 ml (114 mmol) TMSCl hozzáadása következik. A reakcióelegyet 1 órán át keverjük, ennek során a reakcióelegy védelmére szárítócsövet használunk. Ezt követően (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 térfogatarányú elegyével lefolytatott) TLC teljes átalakulást

mutat egy új, kevésbé poláros anyaggá. A reakcióelegyet 500 ml 0,5 mol/l koncentrációjú  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -oldattal hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk, 300 ml vízzel, 300 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal, 300 ml vízzel és 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk, szűrjük és betöményítjük. A maradékot acetonitrilből kristályosítva 48 g (8) képletű vegyületet kapunk (kitermelés: 98%). Olvadáspont: 235-237 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).

$R_f = 0,5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 9:1): MS (ESI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 862;

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  221,0, 175,6, 169,9, 100,0, 96,0, 80,5, 80,3, 78,3, 77,8, 76,4, 74,1, 73,2, 72,0, 69,0, 67,1, 65,2, 62,7, 50,3, 49,4, 45,1, 44,9, 40,5, 38,7, 38,6, 37,1, 35,6, 30,9, 22,1, 21,5, 21,4, 20,9, 19,7, 19,2, 17,8, 15,9, 15,8, 12,1, 10,4, 8,9, 0,8.

**2. lépés: 4''-O-trimetil-szilil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklikus karbamát [2. reakcióvázlat, (9) képletű vegyület]**

20,4 g (24,2 mmol) (8) képletű, a fenti 1. lépésben előállított vegyületet 20 ml vízmentes THF-ben oldunk, majd az oldatot 200 ml DMF hozzáadásával hígítjuk. A kapott oldatot jeges vizes fürdőben hűtjük, majd egy részletben hozzáadott 19,6 g (120,9 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazollal és ezt követően részletekben hozzáadott 1,45 g (36 mmol) 60 tömeg%-os olajos szuszpenzió alakjában lévő NaH útján kezeljük. A reakcióelegyet hagyjuk környezeti hőmérsékletre melegedni, majd 1 órán át nitrogénatmoszféra alatt keverjük, ezt követően [EtOAc:MeOH 95:5 térfogatarányú elegyével Ce(IV) indikációval] lefolytatott TLC teljes átalakulást jelez egy polárosabb anyaggá. A reakcióelegyhez óvatosan vizet adunk, majd 400 ml

etil-acetát és 300 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist összegyűjtjük, 300 ml 1 mol/l koncentrációjú NaOH-oldattal, 2 x 300 ml vízzel és 200 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítjuk és betöményítjük. A kapott színtelen habból vett minta tömegspektroszkópiás vizsgálata (M+H)<sup>+</sup> értékére a kívánt m/z 938 adatot eredményezi a kívánt acil-imidoszol köztitermékre. A maradék anyagot 25 ml acetonitrilben oldjuk, 7,0 g (36 mmol) 3,4-diklór-fenetil-aminnal kezeljük, és 55 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszféra alatt keverjük. 48 óra múlva [EtOAc:MeOH 95:5 térfogatarányú elegyével Ce(IV) kijelzéssel lefolytatott] TLC teljes átalakulást mutat kevésbé poláros anyaggá, amely környezeti hőmérsékletre hűtve kicsapódik. A kapott csapadékot acetonitrilből átkristályosítva színtelen tűk alakjában 16,1 g 2',4''-es helyzetben védett ciklusos karbamátot kapunk. A fenti 16,1 g (15,2 mmol) védett ciklusos karbamátot 250 ml metanolban szuszpendáljuk, és a szuszpenziót szárítócső védelme alatt 55 °C hőmérsékletre melegítjük. 24 óra múlva [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 9:1 térfogatarányú elegyével Ce(IV) kijelzéssel lefolytatott] TLC a kiindulási acil-imidoszol köztitermék teljes konverzióját mutatja egy új, polárosabb anyaggá, amely környezeti hőmérsékletre hűtve kristályosodik. A kapott szilárd anyagot metanol és víz elegyéből átkristályosítva 13 g (9) képletű vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 112-114 °C;

R<sub>f</sub> = 0,65 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 9:1);

MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1017;

HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> számított: 999,5116, mért: 999,5110;



$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J=2$  Hz, Ar H), 7,35 (d,  $J=8$  Hz, Ar H), 7,19 (dd,  $J=8, 2$  Hz, Ar H), 4,91 (d,  $J=4,4$  Hz, 1H), 4,56 (d,  $J=7$  Hz, 1H, C-1' CH), 3,75 (d,  $J=10$  Hz, 1H, C-3 CH), 3,70 (s, 1H, C-11 CH), 3,67 (d,  $J=8$  Hz, 1H, C-5 CH), 3,31 (s, 3H, C-6  $\text{OCH}_3$ ), 3,07 (s, 3H, C-6  $\text{OCH}_3$ ), 2,38 (d,  $J=15$  Hz, 1H, C-2" CH), 2,28 [s, 6H, C-2'  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 1,43 (s, 3H, C-6  $\text{CH}_3$ ), 1,40 (s, 3H, C-12  $\text{CH}_3$ ), 1,07 (d,  $J=23$  Hz, 3H, C-10  $\text{CH}_3$ ), 0,82 (t,  $J=7$  Hz, 3H, C-15  $\text{CH}_3$ ), 0,16 [s, 9H, C-4"  $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$ ];

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,1, 176,5, 157,2, 139,3, 132,1, 131,0, 130,2, 130,0, 128,4, 102,4, 96,6, 82,8, 80,6, 79,9, 79,0, 78,0, 76,1, 73,1, 71,1, 68,0, 65,2, 64,7, 60,3, 50,6, 49,6, 45,5, 45,3, 44,8, 40,0 (2C), 39,1, 38,9, 35,6, 32,6, 28,6, 22,1, 21,8, 21,7, 20,1, 19,2, 18,8, 16,0, 14,1, 14,0, 10,2, 9,0, 0,8.

**3. lépés: 11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklikus karbamát [2. reakcióvázlat, (10) képletű vegyület]**

2,51 g (2,46 mmol) fenti lépésből származó (9) képletű vegyületet 20 ml THF-ben oldunk, 2,6 ml TBAF (THF-ben készített 1 mol/l koncentrációjú) oldatával (2,6 mmol) kezeljük, majd az elegyet környezeti hőmérsékleten keverjük. 2 óra múlva [ $\text{CHCl}_3$ : $\text{MeOH}$ : $\text{NH}_4\text{OH}$  90:8:1 térfogatarányú elegyével  $\text{Ce}(\text{IV})$  kijelzéssel lefolytatott] TLC teljes átalakulást mutat egy új, polárosabb anyaggá. A reakcióelegyet 300 ml etil-acetát és 300 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist 200 ml telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldattal, 200 ml vízzel és 200 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk és betöményítjük. A ka-

pott maradékot acetonitrilből átkristályosítva 1,5 g terméket kapunk (kitermelés: 64%).

$R_f = 0,45$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:8:1);

olvadáspont: 240-243 °C;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  945;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J=2$  Hz, 1H, Ar H), 7,35 (d,  $J=8$  Hz, 1H, Ar H), 7,19 (dd,  $J=8, 2$  Hz, 1H, Ar H), 4,44 (d,  $J=7$  Hz, 1H, C-1' CH), 3,75 (d,  $J=10$  Hz, 1H, C-3 CH), 3,69 (s, 1H, C-11CH), 3,33 (s, 3H, C-3"  $\text{OCH}_3$ ), 3,07 (s, 3H, C-6  $\text{OCH}_3$ ), 2,29 [s, 6H, C-3'  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2,19 (d,  $J=10$  Hz, 1H, C4"  $\text{OH}$ ), 1,44 (s, 3H, C-6  $\text{CH}_3$ ), 1,40 (s, 3H, C-12  $\text{CH}_3$ ), 1,31 (d,  $J=6$  Hz, 3H, C-6"  $\text{CH}_3$ ), 1,26 (s, 3H, C-3"  $\text{CH}_3$ ), 1,15 (d,  $J=7$  Hz, 3H, C-8  $\text{CH}_3$ ), 1,12 (d,  $J=8$  Hz, 3H, C-4  $\text{CH}_3$ ), 1,02 (d,  $J=7$  Hz, 3H, C-10  $\text{CH}_3$ ), 0,83 (t,  $J=8$  Hz, 3H, C-15  $\text{CH}_3$ );

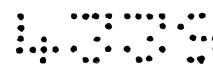
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,2, 176,4, 157,2, 139,3, 132,1, 131,0, 130,2, 130,1, 128,4, 102,9, 96,2, 82,8, 80,1, 78,9, 77,9, 77,8, 76,2, 72,6, 70,9, 68,9, 65,8, 65,6, 60,3, 50,6, 49,5, 45,5, 45,3, 44,8, 40,2 (2C), 39,0, 38,9, 34,8, 32,6, 28,5, 21,9, 21,5 (2C), 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 9,0;

IR (KBr)  $\nu$  3430, 2970, 2940, 1760, 1735, 1710, 1460, 1420, 1380, 1235, 1170, 1070, 1055, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 59,11 | 7,91 | 2,93 |
| mért:      | 59,13 | 8,12 | 2,89 |

**4. lépés: 3'-N-dezmetil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklikus karbamát [2. reakcióvázlat, (11) képletű vegyület]**



2,5 g (2,65 mmol) 3. lépés szerinti vegyületet 50 ml metanolban oldunk, majd 1,80 g (13,25 mmol) NaOAc·3H<sub>2</sub>O és 0,71 g (2,78 mmol) I<sub>2</sub> hozzáadásával kezelünk. Az oldatot egy 500 W teljesítményű halogénlámpával megvilágítjuk és környezeti hőmérsékleten keverjük. 2 óra múlva TLC teljes átalakulást mutat egy új, polárosabb anyaggá. I<sub>2</sub> feleslegének eltávolítására az oldathoz cseppenként 1 mol/l koncentrációjú Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-oldatot adunk. A reakcióelegyet betöményítjük. A kapott maradékot szilikagél töltetű oszlopon (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH 90:8:1 térfogatarányú elegyével) lefolytatott eljárással tisztítva amorf szilárd anyag alakjában 1,75 g (11) képletű vegyületet kapunk (kitermelés: 71%).

R<sub>f</sub>=0,33 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1), olvadáspont: 136-142 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 931;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (d, J= 2 Hz, 1H, Ar H), 7,35 (d, J=8 Hz, 1H, Ar H), 7,19 (dd, J=8, 2 Hz, 1H, Ar H), 4,42 (d, J=7 Hz, 1H, C-1' CH), 3,74 (d, J=9 Hz, 1H, C-3 CH), 3,69 (s, 1H, C-11 CH), 3,32 (s, 3H, C-3'' OCH<sub>3</sub>), 3,07 (s, 3H, C-6 OCH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3H, C-3' NCH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 3H, C-6 CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 3H, C-12 CH<sub>3</sub>), 1,31 (d, J=6 Hz, 3H, C-6'' CH<sub>3</sub>), 1,26 (s, 3H, C-3'' CH<sub>3</sub>), 1,16 (d, J=7 Hz, 3H, C-8 CH<sub>3</sub>), 1,07 (d, J=8 Hz, 3H, C-4 CH<sub>3</sub>), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H, C-10 CH<sub>3</sub>), 0,82 (t, J=7 Hz, 3H, C-15 CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,2, 176,2, 157,1, 139,2, 132,2, 131,0, 130,3, 130,2, 128,4, 102,4, 96,2, 82,7, 80,5, 78,8, 77,8, 77,7, 76,3, 75,0, 72,7, 68,6, 65,7, 60,3, 50,7, 50,6,



49,5, 45,4, 45,3, 44,8, 39,0, 38,9, 38,8, 37,3, 34,8, 33,3, 32,6,  
21,9, 21,5, 21,3, 20,1, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 9,6;

IR (KBr)  $\nu$  3420, 2970, 2940, 1760, 1735, 1710, 1460,  
1420, 1380, 1235, 1170, 1065, 1050, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{46}\text{H}_{72}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 56,39 | 7,44 | 2,81 |
| mért:      | 56,63 | 7,36 | 2,78 |

**5. lépés: 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklikus karbamát) [2. reakcióvázlat, (12) képletű vegyület]**

0,2 g (0,21 mmol) 4. lépésben kapott vegyületet 3 ml metanolban oldunk, majd 88 mg (1,05 mmol) ciklopentanon, 20 mg (0,32 mmol) nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] és 1 csepp ecetsav hozzáadásával kezeljük, ezután az elegyet szobahőmérsékleten keverjük. 48 óra múlva [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 9:1 térfogatarányú elegyével Ce(IV) megjelenítés mellett lefolytatott] TLC teljes konverziót mutat egy új, kevésbé poláros anyaggá. A reakcióelegyet 300 ml etil-acetát és 300 ml 50%-os telítettségű nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztjuk. A szerves fázist 2 x 200 ml vízzel és 200 ml sóoldattal mossuk, vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk, majd szűrjük és betöményítjük. A kapott maradékot szilikagélbetéten szűrjük ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH 9:1 térfogatarányú elegyét használva), és a kapott terméket acetonitril és víz elegyéből kristályosítva szintelen tűk alakjában 153 mg (12) képletű vegyületet kapunk (kitermelés: 73%).

$R_f=0,50$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 9:1); olvadáspont: 145-147 °C;

MS (FAB)(M+H)<sup>+</sup> m/z 999;

HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> számított: 999,5116, mért: 999,5110;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, J=2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4 Hz, 1H), 4,88 (dd, J=11, 2 Hz, 1H), 4,44 (d, J=7 Hz, 1H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,73 (d, J=10 Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,65 (d, J=7 Hz, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 3,11 (q, J=7 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,02-2,95 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 3H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,36 (d, J=15 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (d, J= 10 Hz, 1H), 1,93-1,75 (sorozat m, 7H), 1,70-1,41 (sorozat m, 7H), 1,41 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,33-1,32 (m, 2H), 1,28 (d, J=6 Hz, 3H), 1,28-1,24 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,20 (d, J=6 Hz, 3H), 1,20 (d, J=6 Hz, 3H), 1,13 (d, J=7 Hz, 3H), 1,11 (d, J=8 Hz, 3H), 1,00 (d, J= 7 Hz, 3H), 0,81 (t, J=7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,2, 176,3, 157,1, 139,3, 132,1, 131,0, 130,2, 130,0, 128,3, 102,9, 96,0, 82,8, 80,1, 78,8, 77,9, 77,7, 76,1, 72,6, 70,2, 68,9, 65,7, 63,5, 63,0, 60,3, 50,6, 49,4, 45,5, 45,2, 44,7, 39,0, 38,9 (2C), 34,8, 33,1, 32,5, 31,5, 30,9, 30,1, 23,7, 23,6, 21,8, 21,4 (2C), 20,1, 18,8, 18,6, 15,9, 14,1, 14,0, 10,2, 8,9;

IR (KBr) ν 3440, 2970, 1760, 1740, 1715, 1460, 1380, 1235, 1170, 1070, 1055, 1015, 1000 cm<sup>-1</sup>.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>80</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,24 | 8,06 | 2,80 |
| mért:      | 61,07 | 8,18 | 2,54 |

## 2. példa

### **3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopropil-11-dezoxi-11-[karboxi- -(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12- -(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő ciklopentanon helyett [(1-etoxi-ciklopropil)-oxi]-trimetil-szilánt használva.

$R_f = 0,35$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 95:5);

olvadáspont: 258-260 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}$ );

IR (KBr)  $\nu$  3450, 2970, 2940, 1750, 1740, 1730, 1470, 1460, 1380, 1240, 1170, 1070, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1H), 4,93 (d,  $J=4$  Hz, 1H), 4,91 (dd,  $J=9,2$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,75 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,11 (sorozat m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,04-2,82 (sorozat m, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,39 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 1,99-1,81 (sorozat m, 3H), 1,78-1,75 (sorozat m, 3H), 1,65-1,50 (sorozat m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42-1,38 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,32 (d,  $J=6$  Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (d,  $J=6$  Hz, 3H), 1,23 (d,  $J=6$  Hz, 3H), 1,16 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 1,11 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 1,03 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J=7$  Hz, 3H), 0,62-0,45 (sorozat m, 3H), 0,36-0,28 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,3, 176,4, 157,2, 139,4, 132,2, 131,1, 130,3, 130,2, 128,4, 103,1, 96,2, 82,8, 80,4, 79,0, 78,0, 77,6, 76,3, 72,7, 70,5, 69,0, 65,8, 64,8, 60,5, 50,7, 49,5, 45,6, 45,3, 44,8, 39,2, 39,1, 39,0, 37,0, 36,6, 35,2, 32,7,

30,1, 22,0, 21,6, 21,5, 20,2, 18,9, 18,7, 16,1, 14,3, 14,2, 10,3,  
9,1, 7,9, 6,8;

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 971;

HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> számított: 971,4803, mért: 971,4837.

Elemanalízis a C<sub>49</sub>H<sub>76</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 60,55 | 7,88 | 2,88 |
| mért:      | 60,62 | 7,82 | 2,88 |

### 3. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett propanalt használunk.

R<sub>f</sub>= 0,45 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1);

IR (KBr) ν 3440, 2970, 2930, 1760, 1735, 1710, 1460, 1380, 1235, 1170, 1065, 1055, 1010, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J=2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 4,45 (d, J=7 Hz, 1H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,75 (d, J=9 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,68 (d, J=8 Hz, 1H), 3,49-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (dd, J=10, 7 Hz, 1H), 3,13 (q, J=7 Hz, 1H), 3,058 (s, 3H), 3,07-2,82 (sorozat m, 5H), 2,65-2,29 (sorozat m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (d, J=10 Hz, 1H), 1,94-1,48 (sorozat m, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (d, J=7 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25-1,13 (m, 2H), 1,23 (d, J=6 Hz, 3H), 1,22 (d,

J=7 Hz, 3H), 1,16 (d, J=7 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7 Hz, 3H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H), 0,91 (t, J=7 Hz, 2H), 0,8 (t, J=7 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,3, 176,4, 157,2, 139,3, 133,2, 131,0, 130,3, 130,2, 128,4, 102,9, 96,2, 82,8, 80,1, 78,9, 77,9, 77,8, 76,2, 72,6, 70,6, 68,9, 65,8, 65,6, 60,3, 55,0, 50,7, 49,5, 45,5, 45,3, 44,8, 39,1, 39,0, 38,9, 36,9, 34,8, 32,6, 29,5, 21,9, 21,5, 21,4, 21,3, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 11,6, 10,2, 9,0;

MS (APCI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 972.

Elemanalízis a  $\text{C}_{51}\text{H}_{80}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 59,86 | 8,10 | 2,84 |
| mért:      | 59,93 | 8,24 | 2,88 |

#### 4. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)-hidroklorid**

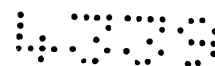
##### 1. lépés

A cím szerinti vegyület szabad bázisát az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett ciklobutanont használunk.

$R_f = 0,55$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH, 9:1);

IR (KBr)  $\nu$  3460, 2930, 1760, 1740, 1710, 1460, 1380, 1235, 1170, 1100, 1060, 1005, 995  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d, J=2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 2H), 4,45 (d, J=7 Hz, 1H), 4,04-3,78 (m, 3H), 3,75 (d, J=10 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,66 (d, J=8 Hz, 1H), 3,64-3,45 (m,



1H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,12 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,06-2,82 (m, 4H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,49-2,29 (m, 2H), 2,13 (d, J=10 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01-1,48 (sorozat m, 14H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (d, J=6 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,22 (d, J=5,9 Hz, 3H), 1,16 (d, J=8 Hz, 3H), 1,13 (d, J=8 Hz, 3H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,2, 176,3, 157,1, 139,3, 132,2, 131,0, 130,2, 130,0, 128,4, 103,1, 96,1, 82,8, 80,4, 78,9, 77,9, 77,8, 76,3, 72,7, 70,1, 68,9, 65,8, 60,4, 60,1, 56,8, 50,6, 49,4, 45,6, 45,3, 44,8, 39,1, 39,0, 34,9, 32,7, 31,0, 29,7, 28,6, 28,2, 21,9, 21,5, 21,4, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 14,0, 10,2, 9,0;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 985;

HRMS m/z (M+H)<sup>+</sup> számított: 985,4959, mért: 985,4949.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>78</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,75H<sub>2</sub>O összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 60,55 | 7,92 | 2,76 |
| mért:      | 60,56 | 7,97 | 3,02 |

## 2. lépés

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát) HCl-sójának előállítása**

160 mg (0,16 mmol) 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)-ot 5 ml etil-acetátban oldunk, majd 16 ml 1 mol/l koncentrációjú dietil-éteres sósavoldattal kezeljük. Az elegyet környezeti szobahőmérsékleten 0,5 órán át keverjük, miközben fehér színű csapadék képződik. A csa-

padékot szűrve 125 mg 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin  
A)-11,12-(ciklusos karbamát)-hidrokloridot kapunk.

MS(Cl)(M)<sup>+</sup> m/z 985.

Elemanalízis a C<sub>50</sub>H<sub>79</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,5H<sub>2</sub>O összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   | Cl%   |
|------------|-------|------|------|-------|
| számított: | 58,21 | 7,81 | 2,71 | 10,31 |
| mért:      | 58,24 | 7,90 | 2,66 | 10,06 |

RP-HPLC R<sub>f</sub>= 22,0 min (45-90% CH<sub>3</sub>CN, gradiens:  
1%/min).

### 5. példa

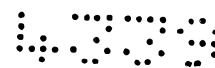
**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett ciklohexanont használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 9:1) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

R<sub>f</sub>= 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 9:1);

IR (KBr) ν 3440, 2970, 2930, 1760, 1730, 1705, 1455, 1380, 1235, 1100, 1070, 1010, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, J=2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J=5 Hz, 1H), 4,91 (dd, J=11, 2 Hz, 1H), 4,46 (d, J=6 Hz, 1H), 4,08-3,98 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,76 (d, J=10 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,68 (d, J=8 Hz, 1H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,17-3,11 (sorozat m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,04-2,82 (m, 5H), 2,61-2,32 (m,



2H), 2,39 (d, J=15 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (d, J=10 Hz, 1H), 1,94-1,48 (sorozat m, 17H), 1,4,4 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,36-1,34 (m, 2H), 1,31 (d, J=7 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,23 (d, J=6 Hz, 3H), 1,22 (d, J=6 Hz, 3H), 1,16 (d, J=7 Hz, 3H), 1,13 (d, J=8 Hz, 3H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,2, 176,3, 157,1, 139,3, 132,1, 131,0, 130,2, 130,1, 128,4, 103,0, 96,2, 82,8, 80,1, 78,9, 77,9 (2C), 76,2, 72,6, 70,4, 68,9, 65,8, 63,0, 61,2, 60,3, 50,7, 49,5, 45,5, 45,3, 44,8, 39,1, 39,0, 38,9, 34,8, 33,5, 32,6, 31,8, 31,7, 30,9, 26,0, 25,9, 21,9, 21,5, 20,1, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 8,9;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 1013;

HRMS m/z  $(\text{M}+\text{H})^+$  számított: 1013,5272, mért: 1013,5242.

Elemanalízis a  $\text{C}_{52}\text{H}_{82}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,58 | 8,15 | 2,76 |
| mért:      | 61,31 | 8,16 | 2,76 |

## 6. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izovaleril-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett izovaleraldehidet használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:8:1) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

$R_f = 0,33$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ , 94:6);



IR (KBr)  $\nu$  3435, 2960, 2940, 1750, 1735, 1460, 1116, 1105, 1065, 1055, 1030, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1H), 4,92-4,88 (sorozat m, 2H), 4,44 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 2H), 3,75 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,67 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 3,64 (széles szingulett, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,05-2,97 (sorozat m, 2H), 2,94-2,86 (sorozat m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 1H), 2,38 (d,  $J=14$  Hz, 1H), 2,33-2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (d,  $J=10$ , 1H), 1,93-1,86 (sorozat m, 2H), 1,77-1,51 (sorozat m, 7H), 1,43 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38-1,21 (sorozat m, 14H), 1,15 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J=8$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 0,90 (d, 6H), 0,82 (t,  $J=7$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,1, 176,4, 157,2; 139,3, 132,2, 131,0, 130,1, 128,4, 103,0, 96,1, 82,8, 80,2, 78,9, 77,9, 77,9, 76,22, 72,63, 70,6, 69,0, 65,8, 65,5, 60,3, 51,6, 50,6, 49,5, 45,3, 44,8, 39,1, 39,0, 39,0, 37,5, 36,8, 34,8, 32,6, 29,4, 26,1, 22,7, 22,7, 21,9, 21,4, 20,1, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 9,0;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  1001.

Elemanalízis a  $\text{C}_{51}\text{H}_{82}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 60,58 | 8,27 | 2,77 |
| mért:      | 60,46 | 8,11 | 2,78 |

## 7. példa

### 3'-N-Dezmetil-3'-N-(3-metil-tio-propil)-11-dezoxi-11-

**-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin  
A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 3-metil-tio-propionaldehidet használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:8:1) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

IR (KBr)  $\nu$  3460, 2970, 2930, 1750, 1460, 1235, 1165, 1125, 1100, 1065, 1050, 1010, 995  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,91-4,87 (sorozat m, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,04-2,99 (sorozat m, 2H), 2,91-2,87 (sorozat m, 2H), 2,64-2,62 (sorozat m, 2H), 2,54-2,43 (sorozat m, 4H), 2,37 (d, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (d, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,99 (d, 1H), 1,90-1,86 (sorozat m, 2H), 1,78-1,73 (sorozat m, 4H), 1,65 (d, 1H), 1,60-1,50 (sorozat m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,25-1,20 (sorozat m, 10H), 1,14 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,82 (t, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,3, 176,4, 157,1, 139,3, 132,1, 131,0, 130,2, 130,1, 128,4, 102,9, 96,1, 82,8, 80,1, 78,9, 77,8, 76,2, 72,6, 70,7, 68,8, 65,7, 65,7, 60,3, 52,2, 50,6, 49,5, 45,5, 45,3, 44,8, 39,1, 38,9, 36,7, 34,8, 32,6, 32,0, 29,5, 27,5, 21,9, 21,4, 21,4, 20,1, 18,8, 18,6, 16,0, 15,6, 14,2, 14,1, 10,2, 8,9;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 1019.

Elemanalízis a  $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13}\text{S}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 58,87 | 7,90 | 2,75 |
| mért:      | 58,81 | 7,76 | 2,96 |

### 8. példa

#### **3'-N-Dezmetil-3'-N-(3-tetrahidrotienil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 1,2,3,4-tetrahidrotiofen-3-ont használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:8:1) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

$R_f = 0,45$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ , 94:6);

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2965, 2930, 1760, 1735, 1460, 1116, 1130, 1100, 1065, 1050, 1030, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,19 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1H), 4,92-4,88 (sorozat m, 2H), 4,46 (d,  $J=7$  Hz, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,74 (d,  $J=10$  Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,32 (d,  $J=3$  Hz, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,21 (dd,  $J=10, 7$  Hz, 1H), 3,12 (q,  $J=7$  Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,05-2,82 (sorozat m, 7H), 2,78-2,61 (sorozat m, 3H), 2,36 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,19-2,14 (sorozat m, 2H), 1,93-1,49 (sorozat m, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38-1,21 (sorozat m, 13H), 1,15 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 1,10 (d,  $J=8$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=7$  Hz, 3H), 0,82 (t,  $J=7$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,2, 1763, 157,1, 139,2, 132,1, 131,0, 130,2, 130,1, 128,4, 102,8, 96,1, 96,1, 82,8,

80,3, 80,2, 78,9, 77,9, 77,8, 76,2, 72,7, 70,6, 70,5, 68,7, 68,7, 66,7, 65,8, 65,8, 65,8, 63,9, 63,5, 60,3, 50,6, 49,5, 49,5, 45,5, 45,2, 45,2, 44,8, 39,0, 39,0, 38,9, 34,8, 34,2, 33,4, 33,2, 33,0, 32,6, 32,4, 31,8, 31,3, 27,9, 27,9, 21,9, 21,4, 21,4, 20,1, 18,8, 18,6, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 9,0, 9,0 (diasztereomerek elegyének megfelelő tényleges szénatomszámhoz képest több jel);

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1017.

Elemanalízis a C<sub>50</sub>H<sub>78</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>S összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 58,99 | 7,72 | 2,75 |
| mért:      | 58,85 | 7,93 | 2,67 |

## 9. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(3,4-dimetil-ciklopentil)-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 3,4-dimetil-ciklopentan-1-ont használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

IR (KBr)  $\nu$  3450, 2970, 2950, 1750, 1735, 1460, 1170, 1110, 1070, 1045, 1015, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45 (d, J=2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 4,93-4,92 (m, 1H), 4,89 (dd, J=2, 10, 1H), 4,45 (t, J=7 Hz, 1H), 4,03-4,00 (m, 1H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,74 (d, J= 10 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,66 (d, J=7 Hz, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,10 (sorozat m, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,04-2,94 (sorozat m, 3H), 2,92-

-2,84 (sorozat m, 2H), 2,65-2,55 (sorozat m, 2H), 2,36 (d, J=15 Hz, 1H), 2,17-2,14 (sorozat m, 4H) 1,94-1,74 (sorozat m, 6H), 1,63-1,44 (sorozat m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (d, J=6 Hz, 3H), 1,27-1,17 (sorozat m, 10H), 1,14 (d, J=7 Hz, 3H), 1,12 (d, J=8 Hz, 3H), 1,02 (d, J=7 Hz, 3H), 0,98 (d, J=6 Hz, 3H), 0,96-0,94 (m, 3H), 0,82 (t, J=7 Hz, 3H);

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1027.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,91 | 8,23 | 2,72 |
| mért:      | 61,63 | 8,22 | 2,69 |

#### 10. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

**1. lépés:  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amin előállítása**

50 ml vízmentes dietil-éterben lévő 25 g (134 mmol) 3,4-diklór-fenetil-acetonitrilt cseppenként 10,5 g (268 mmol) NaNH<sub>2</sub> 200 ml dietil-éterben készített szuszpenziójához adunk. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet 4 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyhez 0 °C hőmérsékleten cseppenként 11 ml (134 mmol) 1-bróm-2-klór-etán 25 ml dietil-éterben készített oldatát adjuk, majd a reakcióelegyet további 18 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, óvatosan vizet adunk hozzá, majd 200 ml etil-acetát és 200 ml víz között megosztjuk. A szerves fázist 100 ml sóoldattal mos-

suk, majd vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk és betöményítjük. A kívánt terméket (165 °C hőmérsékleten és 1,33 kPa nyomáson lefolytatott) Kugelrohr-desztilláció útján színtelen olajként kapjuk, amely állás közben megszilárdul. A szilárd anyagot metanol/víz elegyből kristályosítva 11,75 g  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenil-acetonitrilt kapunk (kitermelés: 44%).

MS (CI) (M)<sup>+</sup> m/z 211.

Elemanalízis a  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 56,63 | 3,21 | 6,60 |
| mért:      | 56,48 | 3,27 | 6,55 |

12,3 g (57,8 mmol)  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenil-acetonitrilt cseppenként 2,2 g (58,0 mmol) lítium-alumínium-hidrid 50 ml THF-ben készített szuszpenziójához adjuk olyan sebességgel, hogy az elegy enyhe forrásban legyen. Az adagolás befejezését követően a reakcióelegyet nitrogénatmoszféra alatt 4 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük. Ezt követően a reakcióelegyhez óvatosan 2 ml vizet, 2 ml 15 tömeg%-os vizes NaOH-oldatot és 6 ml vizet adunk ebben a sorrendben. A reakcióelegyet szűrjük, és az oldhatatlan szilárd anyagot dietil-éter további részletével mossuk. Az egyesített szűrletet vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk, majd szűrve és betöményítve színtelen olajként  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amint kapunk.

MS CI (M+H)<sup>+</sup> m/z 216;

RP-HPLC  $R_f$  = 4,8 min (40-70%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , gradiens: 1%/min);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (d, J=2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8 Hz, 1H), 7,17 (dd, J=8,2 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,17 (s, 2H), 0,81-0,77 (m, 4H).

## 2. lépés

### **3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett a fenti 1. lépés szerinti  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amint és ciklopentanon helyett acetont használunk. A nyers terméket acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 210-212 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

R<sub>f</sub> = 0,95 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1);

HPLC R<sub>t</sub>=19,7 min, (C-18) oszlop, 50-80% CH<sub>3</sub>CN, gradients: 1%/min;

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2960, 2960, 2880, 1760, 1730, 1710, 1460, 1440, 1380, 1230, 1165, 1100, 1060, 1010, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,64 (d, J=2 Hz, 1H), 7,44, (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8 Hz, 1H), 4,98 (d, J=4 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=11, 3 Hz, 1H), 4,47 (d, J=7 Hz, 1H), 4,35 (d, J=15 Hz, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,77-3,67, (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,73 (d, J=7 Hz, 1H), 3,68 (d, J=7 Hz, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,32-3,13 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,06 (q, J=8 Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,40 (d, J=15 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (d, J=10 Hz, 1H), 1,90 (t, J=7 Hz, 1H), 1,77-1,56 (sorozat m, 7H), 1,42-1,21 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (d, J=6 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (d, J=6 Hz, 3H), 1,22 (d, J=6 Hz, 3H), 1,14-1,04 (sorozat d, 12H), 0,99-0,94 (m, 1H), 0,91 (d, J=7 Hz, 3H), 0,69 (t, J=7 Hz, 3H), 0,63-0,58 (m, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,8, 175,3, 157,5, 139,3, 132,1, 131,5, 130,2, 130,0, 129,5, 102,9, 96,2, 82,4, 80,2, 78,8, 78,1, 78,0, 76,6, 72,7, 70,5, 68,9, 65,8, 62,9, 61,9, 52,6, 51,3, 50,3, 49,5, 45,6, 45,0, 39,4, 39,3, 38,7, 34,9, 33,1, 30,8, 24,1, 21,9, 21,5, 21,1, 20,5, 20,2, 19,5, 18,7, 16,1, 15,2, 14,5, 12,0, 10,9, 9,7, 9,1;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  999.

Elemanalízis a  $\text{C}_{51}\text{H}_{80}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,24 | 8,06 | 2,80 |
| mért:      | 61,12 | 8,28 | 2,74 |

#### 11. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy acetont helyett ciklobutanont használunk. A nyers terméket acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 148-150 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ );

$R_f = 0,6$  ( $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ , 90:8:1);

HPLC  $R_t(\text{C}-18)$  19,7 min, 50-80%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , gradiens: 1%/min;

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2970, 2930, 1760, 1735, 1710, 1460, 1380, 1230, 1170, 1100, 1060, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (d,  $J=2$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J=8,2$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 4,99 (d,  $J=5$  Hz, 1H), 4,69 (dd,  $J=11, 3$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 4,35 (d,  $J=15$

Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,69 (d, J=4 Hz, 1H), 3,63-3,60 (széles s, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,12 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,04 (t, J=10 Hz, 1H), 2,96-2,90 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,40 (d, J=15 Hz, 1H), 2,13 (d, J=10 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,53 (sorozat m, 12H), 1,45-1,32 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,33 (d, J=6 Hz, 3H), 1,27 ts, 3H), 1,22 (d, J=6 Hz, 6H), 1,14 (d, J=7 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7 Hz, 3H), 1,07 (d, J=8 Hz, 3H), 1,00-0,96 (m, 1H), 0,91 (d, J=7 Hz, 3H), 0,69 (t, J=7 Hz, 3H), 0,64-0,58 (m, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,8, 175,3, 157,4, 143,5, 131,7, 131,5, 130,2, 129,9, 129,4, 102,9, 96,1, 82,4, 80,3, 78,6, 77,9, 76,7, 72,7, 70,1, 68,9, 65,7, 61,8, 60,1, 56,8, 51,3, 50,3, 49,5, 45,6, 45,0, 39,3, 39,2, 38,6, 34,9, 31,0, 29,9, 28,5, 28,1, 24,0, 21,5, 21,5, 20,2, 19,5, 18,7, 16,0, 15,2, 14,5, 14,1, 12,0, 10,9, 9,7, 9,1;

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1011 (2-Cl).

Elemanalízis a C<sub>52</sub>H<sub>80</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,70 | 7,96 | 2,76 |
| mért:      | 61,67 | 7,89 | 2,46 |

## 12. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(α,α-ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy acetont helyett ciklopentanont használunk. A nyers terméket acetonitril/víz elegyből kris-

tályosítjuk.

Olvadáspont: 175-178 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

R<sub>f</sub>=0,65 (CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1);

IR (MIC)  $\nu$  3480, 2960, 2880, 1755, 1740, 1715, 1460, 1380, 1230, 1170, 1070, 1060, 1015, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,64 (d, J=2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9 Hz, 1H), 4,99 (d, J=5 Hz, 1H), 4,69 (dd, J=11, 3 Hz, 1H), 4,48 (d, J=7 Hz, 1H), 4,35 (d, J=15 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,75-3,68 (m, 4H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (t, J=10 Hz, 1H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,40 (d, J=15 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (d, J=10 Hz, 1H), 1,94-1,58 (sorozat m, 14H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (d, J=5 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (d, J=5 Hz, 3H), 1,23 (d, J=4 Hz, 3H), 1,15 (d, J=3 Hz, 3H), 1,12 (d, J=4 Hz, 3H), 1,08-1,06 (m, 3H), 1,00-0,96 (m, 2H), 0,91 (d, J=7 Hz, 3H), 0,70 (t, J=7 Hz, 3H), 0,64-0,59 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,8, 175,3, 157,1, 143,5, 131,7, 131,5, 130,1, 129,9, 129,4, 102,9, 96,1, 82,4, 80,2, 78,7, 77,9, 76,7, 72,6, 70,3, 68,9, 65,7, 63,5, 63,0, 61,8, 51,4, 50,3, 49,5, 45,7, 45,0, 39,3, 39,2, 38,6, 34,9, 33,2, 31,7, 31,0, 24,5, 23,8, 23,7, 21,9, 21,5, 20,2, 19,5, 18,7, 16,0, 15,1, 14,5, 12,0, 10,9, 9,7, 9,0;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1025.

Elemanalízis a C<sub>53</sub>H<sub>82</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,03 | 8,05 | 2,72 |
| mért:      | 61,86 | 7,86 | 2,52 |

### 13. példa

#### **3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi- -( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritro- micin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy acetont helyett ciklohexanont használunk. A nyers terméket hexánból kristályosítjuk.

Olvadáspont: 210-212 °C;

$R_f = 0,80$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 90:8:1);

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2965, 1770, 1760, 1735, 1710, 1460, 1380, 1230, 1165, 1100, 1055, 1010, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,63 (d, J=2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=9, 2 Hz, 1H), 7,33 (d, J=9 Hz, 1H), 4,98 (d, J=5 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=11, 3 Hz, 1H), 4,47 (d, J=7 Hz, 1H), 4,35 (d, J=5 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,73 (d, J=7 Hz, 1H), 3,69 (d, J=7 Hz, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,32-3,11 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,05 (t, J=10 Hz, 1H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,36 (d, J=15 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (d, J=10 Hz, 1H), 1,93-1,56 (sorozat m, 12H), 1,43-1,28 (sorozat m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (d, J=5 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,24 (d, J=5 Hz, 3H), 1,22 (d, J=4 Hz, 3H), 1,15-1,05 (sorozat m, 3H), 1,14 (d, J=3 Hz, 3H), 1,11 (d, J=4 Hz, 3H), 1,08-0,96 (m, 1H), 0,91 (d, J=7 Hz, 3H), 0,69 (t, J=7 Hz, 3H), 0,64-0,57 (m, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,8, 175,3, 157,1, 143,6, 131,7, 131,5, 130,1, 129,4, 102,9, 96,3, 82,4, 80,2, 78,8, 78,1, 78,0, 77,2, 76,8, 72,6, 70,5, 68,9, 65,8, 63,0, 61,9, 61,2, 51,3, 50,3, 49,5, 45,6, 45,1, 39,4, 38,7, 34,9, 33,6, 31,9, 31,8, 30,9,

25,9, 24,0, 21,9, 21,5, 21,4, 20,3, 19,5, 18,7, 16,1, 15,2, 14,5,  
12,0, 10,9, 9,7, 9,1;

MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1039.

Elemanalízis a C<sub>54</sub>H<sub>84</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,35 | 8,14 | 2,69 |
| mért:      | 62,45 | 8,16 | 2,67 |

#### 14. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-dioxolano-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

R<sub>f</sub> = 0,31 (8% MeOH/DCM + 0,1% NH<sub>4</sub>OH);

IR (KBr) ν 3440, 2960, 2940, 2870, 1745, 1725, 1710, 1500, 1485, 1455, 1440, 1420, 1375, 1320, 1280, 1230, 1165, 1120, 1100, 1070, 1050, 1010, 995 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86-6,71 (sorozat m, 3H), 5,91 (s, 2H), 4,97 (dd, J=10,8, 2,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,86-3,73 (sorozat m, 3H), 3,70 (s, 1H), 3,66 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,10 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,08-2,74 (sorozat m, 5H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,38 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,80-1,74 (m, 2H), 1,71-1,44 (sorozat m, 7H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H),



1,24-1,20 (m, 6H), 1,15 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J=7,1 Hz, 3H), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,84 (t, J=7,1 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,1, 176,3, 157,2, 147,5, 145,9, 132,8, 121,9, 109,5, 108,2, 103,0, 100,6, 96,2, 82,7, 80,2, 78,9, 78,0, 77,9, 76,3, 72,7, 70,7, 69,0, 65,8, 65,6, 60,5, 55,1, 50,7, 49,5, 45,5 (2C), 45,3, 39,2 (2C), 39,1, 36,9, 34,9, 33,2, 29,5, 22,0, 21,5, 21,4, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,3, 14,1, 11,6, 10,3, 9,0;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 949.

Elemanalízis a  $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{15}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 63,27 | 8,49 | 2,95 |
| mért:      | 63,07 | 8,65 | 2,84 |

#### 15. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-dioxolano-fenetil-amint használunk.

MS(FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 975.

#### 16. példa

**3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin he-



lyett 4-klór-3-fluor-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 217-19 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2965, 2940, 2880, 2830, 1755, 1730, 1710, 1580, 1490, 1460, 1425, 1380, 1360, 1325, 1285, 1235, 1170, 1130, 1110, 1070, 1055, 1015, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,32-7,26 (m, 1H), 7,16 (dd, J= 10,2, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,1, 1,3 Hz, 1H), 4,93-4,88 (m, 2H), 4,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,74 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,67 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,27-3,08 (sorozat m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,06-2,82 (sorozat m, 5H), 2,68-2,41 (sorozat m, 3H), 2,37 (d, J=15,3 Hz, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80-1,46 (sorozat m, 8H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,21 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,02 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3H), 0,82 (t, J=7,3 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,3, 176,4, 158,8, 157,2, 140,0, 139,9, 130,3, 125,4, (2C), 118,8, 117,3, 117,0, 102,9, 96,2, 82,8, 80,1, 78,9, 77,9 (2C), 76,2, 72,6, 70,6, 68,8, 65,8, 65,6, 60,3, 55,0, 50,7, 49,5, 45,5, 45,3, 44,8, 39,1 (2C), 39,0, 36,9, 34,8, 32,8, 29,5, 21,9, 21,5, 21,4, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 11,6, 10,2, 9,9;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 957,

Elemanalízis a C<sub>49</sub>H<sub>78</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,46 | 8,21 | 2,93 |
| mért:      | 61,45 | 8,17 | 3,10 |



**17. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 10. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amin helyett 4-klór-3-fluor-fenetil-amint használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 957.

**18. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 4-klór-3-fluor-fenetil-amint használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 983.

**19. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karbo-  
xi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 4-klór-fenetil-amint és ciklopentanon helyett ciklobutil-karboxaldehidet használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 965.

**20. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karbo-  
xi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-**

### -(ciklusos karbamát)

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 4-klór-fenetil-amint és ciklopentanon helyett ciklubutil-karboxaldehidet használunk. A kívánt terméket  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  elegyből kristályosítjuk.

$R_f=0,46$  (8,5% MeOH/DCM + 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ );

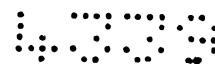
IR (KBr)  $\nu$  3440, 2970, 1760, 1740, 1715, 1490, 1455, 1420, 1375, 1345, 1320, 1280, 1165, 1100, 1090, 1060, 1005, 990  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,25 (sorozat m, 4H), 4,96-4,92 (sorozat m, 2H), 4,45 (d,  $J=67,5$  Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,87-3,54 (sorozat m, 6H), 3,50-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05-2,84 (sorozat m, 5H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,37 (d,  $J=15,3$  Hz, 1H), 2,12 (d,  $J=10,5$  Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,98-1,48 (sorozat m, 12H), 1,42 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,25-1,24 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 6H), 1,15 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,12 (d,  $J=57,4$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J=7,5$  Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,2, 176,3, 157,2, 137,4, 131,8, 130,3, 128,4, 103,0, 96,0, 82,7, 80,3, 78,8, 77,9, 77,7, 76,2, 72,6, 70,0, 68,9, 65,7, 60,3, 60,1, 56,8, 50,6, 49,4, 45,5, 45,2, 45,0, 39,0, 34,8, 32,8, 31,0, 29,6, 28,5, 28,1, 21,9, 21,4, 20,1, 18,8, 18,6, 15,9, 14,2, 14,1, 14,0, 10,2, 9,0;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 951.

Elemanalízis a  $\text{C}_{50}\text{H}_{79}\text{ClN}_2\text{O}_{13} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$  összegképletre:



|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,40 | 8,40 | 2,91 |
| mért:      | 62,22 | 8,33 | 3,28 |

### 21. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-etil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutil-karboxaldehid helyett acetaldehidet használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 925.

### 22. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutil-karboxaldehid helyett acetont használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 939.

### 23. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutil-karboxaldehid helyett ciklopentanont használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 965



## 24. példa

### **3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

R<sub>f</sub> = 0,55 (8% MeOH/DCM + 0,1% NH<sub>4</sub>OH):

IR (KBr)  $\nu$  3440, 2965, 2940, 2870, 1750, 1730, 1710, 1595, 1570, 1455, 1420, 1375, 1360, 1310, 1280, 1235, 1165, 1125, 1100, 1075, 1050, 1010, 995 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,34 (s, 1H), 7,23-7,15 (sorozat m, 3H), 4,97-4,90 (sorozat m, 2H), 4,46 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,66 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,07-2,82 (sorozat m, 5H), 2,70-2,56 (m, 2H), 2,38 (d, J=15,6 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (d, J=10,5 Hz, 1H), 2,02-1,48 (sorozat m, 14H), 1,47-1,22 (sorozat m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,84 (t, J=7,1 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,2, 176,3, 157,2, 141,1, 134,1, 129,6, 129,2, 127,1, 126,4, 103,1, 96,1, 82,8, 80,3, 78,9, 78,0, 76,3, 72,7, 70,4, 69,0, 65,8, 63,6, 63,1, 60,4, 50,7, 49,5, 45,5, 45,3, 45,0, 39,1, 39,0, 34,9, 33,2, 33,1, 31,6, 31,0,

30,2, 23,8, 22,0, 21,5, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,3, 9,0;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 965.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>81</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,4H<sub>2</sub>O összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,96 | 8,47 | 2,88 |
| mért:      | 62,97 | 8,57 | 2,68 |

## 25. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-fenetil-amint használunk.

MS(FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 939.

## 26. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 5:95 térfogatarányú elegyével) lefolytatott eljárással tisztítjuk és acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

R<sub>f</sub> = 0,32 (MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 5:95);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,04 (dd, J=9 Hz, 1H), 4,93-4,89 (sorozat m,

2H), 4,45 (d, J=7 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,86-3,80 (sorozat m, 2H), 3,74 (d, J=10 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67 (d, J=7 Hz, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (dd, J=3, 7Hz 1H), 3,13 (m, 1H) 3,07 (s, 3H), 3,04-2,86 (sorozat m, 5H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,37 (d, J=15 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (d, J=10 Hz, 1H), 1,93-1,51 (sorozat m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,38-1,35 (m, 2H), 1,30 (d, J=6, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,15 (d, J=7 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7 Hz, 3H), 1,02 (d, J=7 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,3, 176,4, 157,7, 157,2, 155,8, 136,0, 136,0, 131,0, 128,6, 128,5, 116,4, 116,2, 103,0, 96,1, 82,8, 80,2, 78,9, 77,9, 77,8, 76,2, 72,6, 70,3, 69,0, 65,7, 63,5, 63,0, 60,3, 50,6, 49,4, 45,5, 45,2, 45,0, 39,1, 39,0, 34,8, 33,1, 32,5, 31,6, 31,0, 30,1, 23,7, 23,7, 21,9, 21,5, 20,1, 18,8, 18,6, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 8,9;

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 983.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>80</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,27 | 8,20 | 2,85 |
| mért:      | 62,03 | 8,34 | 2,76 |

## 27. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 4. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 5:95 térfogatarányú

elegyével) lefolytatott eljárással tisztítjuk és acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

$R_f = 0,30$  ( $\text{CHCl}_3$ :MeOH, 92:8);

HPLC  $R_t$ =(C-18) 19,6 min, 45-55%  $\text{CH}_3\text{CN}$ , gradiens: 1%/min;

MS (APCI)(M+H)<sup>+</sup> m/z 969.

## 28. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint és ciklopentanon helyett acetont használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $\text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  5:95 térfogatarányú elegyével) lefolytatott eljárással tisztítjuk és acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,05 (dd, J=9 Hz, 1H), 4,93-4,90 (sorozat m, 2H), 4,46 (d, J=7 Hz, 1H), 4,04-4,01 (m, 1H), 3,87-3,79 (sorozat m, 2H), 3,75 (d, J=10 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67 (d, J=7 Hz, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,16-3,11 (sorozat m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,05-2,86 (sorozat m, 5H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,37 (d, J=15 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (d, J=10 Hz, 1H), 1,94-1,86 (sorozat m, 2H), 1,78-1,75 (sorozat m, 2H), 1,66-1,52 (sorozat m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (d, J=6 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,24-1,21 (sorozat m, 6H), 1,15 (d, J=7 Hz, 3H), 1,13 (d, J=7 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6

Hz, 3H), 1,06 (d, J=6 Hz, 3H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,3, 176,4, 157,7, 157,2, 155,8, 136,0, 136,0, 131,0, 128,6, 128,5, 116,4, 116,2, 102,9, 96,1, 82,8, 80,1, 78,9, 77,9, 76,2, 72,6, 70,4, 68,9, 65,7, 62,8, 60,3, 52,5, 50,6, 49,5, 45,5, 45,3, 45,0, 39,1, 39,0, 39,0, 34,8, 32,5, 30,8, 21,9, 21,5, 20,1, 18,8, 18,6, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 8,9;

MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 957.

Elemanalízis a C<sub>49</sub>H<sub>78</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,46 | 8,21 | 2,93 |
| mért:      | 61,69 | 8,36 | 3,07 |

## 29. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint és ciklopentanon helyett ciklopropán-karboxaldehidet használunk. A nyers terméket szilika-géllal töltött oszlopon (MeOH:CHCl<sub>3</sub> 5:95 térfogatarányú eleggyével) lefolytatott eljárással tisztítjuk és acetonitril/víz elegyből kristályosítjuk.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (dd, J=2, 7 Hz, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,05 (dd, J=9 Hz, 1H), 4,93-4,91 (sorozat m, 2H), 4,47 (d, J=7 Hz, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,87-3,81 (sorozat m, 2H), 3,75 (d, J=10 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,67 (d, J=7



Hz, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,19 (m, 1H), 3,13 (q, J=7 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,04-2,84 (sorozat m, 5H), 2,64-2,61 (sorozat m, 2H), 2,44-2,42 (m, 1H), 2,39 (d, J=15 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,17 (d, J=10 Hz, 1H), 1,94-1,85 (sorozat m, 2H), 1,78-1,76 (sorozat m, 2H), 1,64-1,57 (sorozat m, 5H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,31 (d, J=6, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,16 (d, J=7 Hz, 3H), 1,13 (d, J=7 Hz, 3H), 1,03 (d, J=7 Hz, 3H), 0,84 (t, J=7 Hz, 3H), 0,55-0,51 (m, 2H), 0,11 (d, J=4 Hz, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 216,3, 176,4, 157,8, 157,2, 155,8, 136,0, 136,0, 131,0, 128,6, 128,5, 116,4, 116,2, 103,0, 96,1, 82,8, 80,2, 78,9, 77,9, 76,3, 72,6, 70,6, 68,9, 65,8, 60,4, 58,6, 50,7, 49,5, 45,5, 45,3, 45,0, 39,1, 39,1, 39,0, 36,9, 34,9, 32,5, 29,5, 21,9, 21,5, 20,2, 18,9, 18,7, 16,0, 14,2, 14,1, 10,2, 10,0, 9,0, 4,4, 3,4;

MS (ESI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 969.

Elemanalízis a C<sub>50</sub>H<sub>78</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,25(CH<sub>3</sub>CN) összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,90 | 8,10 | 3,21 |
| mért:      | 61,96 | 8,27 | 3,44 |

### 30. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 4. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-dioxolano-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 222-224 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

IR (FTIR/MIC)  $\nu$  3494, 2969, 2943, 2879, 2832, 1746, 1735, 1712, 1608, 1519, 1457, 1449, 1429, 1378, 1327, 1279, 1234, 1167, 1111, 1104, 1071, 1059, 1012, 1002 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,23-7,03 (sorozat m, 3H), 4,95-4,90 (sorozat m, 2H), 4,45 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,92-3,76 (m, 2H), 3,74 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,66 (d, J=7,4 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,06-2,80 (sorozat m, 5H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,37 (d, J=14,9 Hz, 1H), 2,13 (d, J=10,2 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,05-1,47 (sorozat m, 14H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (d, J=8,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,5 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7,5 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,28, 176,39, 157,19, 152,5-146,5 (m, 2C), 136,5-135,5 (m, 1C), 125,0-124,7 (m, 1C), 117,9-116,8 (m, 2C), 103,08, 96,07, 82,78, 80,34, 78,93, 77,96, 77,86, 76,29, 72,68, 70,14, 68,99, 65,76, 60,42, 60,20, 56,84, 50,66, 49,46, 45,58, 45,30, 45,01, 39,10, 39,02 (2C), 34,88, 32,71, 31,04, 29,74, 28,56, 28,16, 21,97, 21,50, 21,47, 20,14, 18,88, 18,65, 16,00, 14,23, 14,12 (2C), 10,23, 9,00;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/= 953.

Elemanalízis a C<sub>50</sub>H<sub>78</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,2H<sub>2</sub>O összegképletre vonatkoztatva:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,77 | 8,26 | 2,93 |
| mért:      | 62,75 | 8,36 | 2,91 |

### 31. példa

#### **3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[[karboxi- -(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12- -(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-dioxolano-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 166-168 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

IR (FTIR/MIC)  $\nu$  3451, 2968, 2943, 2880, 2831, 1763, 1747, 1709, 1520, 1453, 1432, 1378, 1327, 1283, 1234, 1168, 1128, 1106, 1069, 1055, 1012, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,22-7,03 (sorozat m, 3H), 4,95-4,89 (sorozat m, 2H), 4,46 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,74 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,66 (d, J=7,5 Hz, 1H), 3,55-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,11-2,80 (sorozat m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,37 (d, J=15,2 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,98-1,48 (sorozat m, 14H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,35-1,31 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,18-1,21 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7,3 Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  216,35, 176,42, 157,20, 152,5-146,5 (m, 2C), 136,5-135,5 (m, 1C), 125,0-124,7 (m, 1C), 117,9-116,8 (m, 2C), 103,04, 96,07, 82,77, 80,23, 78,91, 77,94, 77,81, 76,24, 72,65, 70,29, 69,01, 65,74, 63,53, 63,06, 60,34, 50,67, 49,49, 45,58, 45,27, 44,99, 39,07, 38,99 (2C),

34,85, 33,15, 32,69, 31,67, 31,00, 30,10, 23,74, 23,71, 21,95,  
21,51, 20,17, 18,87, 18,66, 16,03, 14,23, 14,15, 10,25, 8,99;

MS (FAB) (M+H)<sup>+</sup> m/z 967.

Elemanalízis a C<sub>51</sub>H<sub>80</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>·0,4CH<sub>3</sub>CN·0,4H<sub>2</sub>O összeg-  
képletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,79 | 8,34 | 3,39 |
| mért:      | 62,78 | 8,45 | 3,46 |

### 32. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 3. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-difluor-fenetil-amint használunk. A kívánt terméket CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 228-229 °C (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O);

IR (FTIR/MIC)  $\nu$  3484, 2970, 2941, 2883, 1754, 1734, 1711, 1519, 1459, 1436, 1423, 1379, 1351, 1326, 1282, 1236, 1167, 1127, 1110, 1075, 1055, 1044, 1014, 997 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,22-7,03 (sorozat m, 3H), 4,95-4,89 (sorozat m, 2H), 4,44 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,75 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,67 (d, J=7,8 Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,23-3,11 (m, 2H), 3,10-2,80 (sorozat m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,54-2,40 (m, 2H), 2,37 (d, J=14,9 Hz, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (d, J=10,2 Hz, 1H), 1,98-1,82 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,71-1,44 (sorozat m, 6H), 1,43 (s, 3H),

1,40 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,21 (d, J=7,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J=7,4 Hz, 3H), 1,02 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,90 (t, J=7,5 Hz, 3H), 0,83 (t, J=7,3 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,36, 176,45, 157,19, 152,5-146,5 (m, 2C), 136,5-135,5 (m, 1C), 125,0-124,7 (m, 1C), 117,9-116,8 (m, 2C), 102,94, 96,17, 82,76, 80,09, 78,94, 77,91 (2C), 76,24, 72,62, 70,64, 68,99, 65,76, 65,60, 60,31, 54,96, 50,67, 49,47, 45,56, 45,28, 44,96, 39,09 (2C), 38,98, 36,87, 34,84, 32,67, 29,39, 21,91, 21,48, 21,40, 20,17, 18,87, 18,68, 16,03, 14,22, 14,13, 11,58, 10,24, 8,96;

MS (FAB) ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  m/z 941.

Elemanalízis a  $\text{C}_{49}\text{H}_{78}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,53 | 8,35 | 2,98 |
| mért:      | 62,69 | 8,34 | 3,12 |

### 33. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3,4-difluor-fenetil-amint és ciklopentanon helyett ciklopropán-karboxaldehidet használunk. A kívánt terméket  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  elegyből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 220-222 °C ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ );



IR (KBr)  $\nu$  3446, 2977, 2938, 2883, 1745, 1734, 1713, 1607, 1518, 1459, 1425, 1378, 1327, 1284, 1236, 1168, 1103, 1094, 1070, 1055, 1013, 1001  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,03 (sorozat m, 3H), 4,94-4,89 (sorozat m, 2H), 4,46 (d,  $J=7,4$  Hz, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,92-3,78 (sorozat m, 2H), 3,75 (d,  $J=9,1$  Hz, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,67 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,10-2,80 (sorozat m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (d,  $J=15,2$  Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,15 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 1,98-1,72 (sorozat m, 4H), 1,68-1,46 (sorozat m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,22 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,22 (d,  $J=6,1$  Hz, 3H), 1,15 (d,  $J=7,4$  Hz, 3H), 1,13 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 0,89-0,78 (m, 1H), 0,83 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H), 0,58-0,46 (m, 2H), 0,15-0,07 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,35, 176,43, 157,20, 152,5-146,5 (m, 2C), 136,5-135,5 (m, 1C), 125,0-124,7 (m, 1C), 117,9-116,8 (m, 2C), 103,02, 96,13, 82,77, 80,19, 78,94, 77,92, 77,89, 76,26, 72,63, 70,55, 68,96, 65,78, 64,61, 60,34, 58,59, 50,67, 49,49, 45,56, 45,30, 44,99, 39,09 (2C), 39,01, 36,91, 34,85, 32,69, 29,42, 21,93, 21,49, 20,18, 18,89, 18,68, 16,03, 14,23, 14,13, 10,25, 10,04, 9,01, 4,41, 3,36;

MS (FAB)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  953.

Elemanalízis a  $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 63,01 | 8,25 | 2,94 |
| mért:      | 63,08 | 8,28 | 2,89 |



#### **34. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-piridil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 4-piridil-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 988.

#### **35. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 2-butanont használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 953.

#### **36. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(3-pentil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 3-pentanont használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 967.

#### **37. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(ciklopropil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**



A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklopropán-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 951.

**38. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[2-(ciklopropil-etil)]-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklopropil-metil-ketont használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 965.

**39. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett propanalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 4-metoxi-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 935.

**40. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklo-



pentanont és 4-klór-fenetil-amin helyett 4-metoxi-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 961.

#### 41. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dimetil-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 20. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett propanalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-dimetil-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 933.

#### 42. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

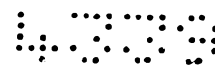
A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklopentanont és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-bróm-4-metoxi-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1039.

#### 43. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett pro-



panalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-bróm-4-metoxi-fenetil-  
-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1013.

#### **44. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett propanalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 957.

#### **45. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 2-furfuraldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 995.

#### **46. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-furil]-metil-11-  
-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-  
-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 5-



-hidroxi-metil-2-furfuraldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1025.

**47. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 2-piridil-karboxaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1006.

**48. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[2-(6-metil)-piridil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 6-metil-2-piridil-karboxaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1020.

**49. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-etoxi-benzil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 4-



-hidroxi-etoxi-benzaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1065.

**50. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(3-metil-tio)-butil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 3-metil-tio-butiraldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1017.

**51. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

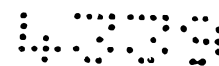
A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 4,4,4-trifluor-butilaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1025.

**52. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 4-klór-fenetil-amin helyett 4-klór-3-fluor-fenetil-amint használunk.



MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 969.

### 53. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett acetont és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-difluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 941.

### 54. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-{karboxi-[3,4-(1,4-dioxano)-fenetil-amino]}-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett propanalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-(1,4-dioxano)-fenetil-amint használunk.

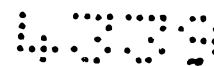
MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 963.

### 55. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklopropán-karboxaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-diklór-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 985.



### 56. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(metil-szulfoxi)-propil]-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 3-(metil-szulfoxi)-propanalt és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-diklór-fenetil-amint használunk, majd szulfoxiddá oxidálást alkalmazunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1035.

### 57. példa

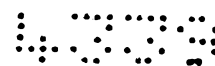
**3'-N-Dezmetil-3'-N-etil-tiokarbamid-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin  
A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

0,36 g (0,39 mmol) (11) képletű 3-amino-származékot 10 ml kloroformban oldunk, 0,39 mmol etil-izotiocianát-származékkal kezeljük, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten keverjük. 24 óra múlva a reakcióelegyet 100 ml etil-acetát hozzáadása után megosztjuk, és a szerves fázist 3 x 100 ml telített NaHCO<sub>3</sub>-oldattal és 100 ml sóoldattal mossuk, majd vízmentes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> felett szárítjuk és betöményítjük. A cím szerinti vegyületet szilikagéllel töltött oszlopon végzett tisztítással izoláljuk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1018.

### 58. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-furil]-metil-11-  
-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(e-  
ritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**



A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett 5-hidroxi-metil-2-furfuraldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-diklór-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1041.

#### **59. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett ciklopropán-karboxaldehidet és 4-klór-fenetil-amin helyett  $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1011.

#### **60. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

##### **1. lépés: 4-klór-anilino-etil-amin előállítása**

6,2 g (38 mmol) 4-klór-anilin-hidrokloridot és 3,29 g (38 mmol) 2-oxazolidont minimális mennyiségű di(etilén)glikol)-metil-éterben szuszpendálunk, és a kapott szuszpenziót 160 °C hőmérsékletre melegítjük. 4 óra múlva CO<sub>2</sub> fejlődése megszűnik, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott szilárd anyagot etanol és dietil-éter elegyéből kristályosítva 4,6 g 4-klór-anilino-etil-amin-hidrokloridot kapunk (kitermelés: 58%). MS (CI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 171. A szabad amin előállítására a hidrokloridsót metilén-diklorid és telített NaHCO<sub>3</sub>-oldat között



megosztjuk, vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk, majd szűrjük és betöményítjük.

**2. lépés: 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetet módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 4-klór-fenetil-amin helyett az 1. lépésben kapott 4-klór-anilino-etil-amint és ciklobutanon helyett propanalt használunk.

MS (APCI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 954.

#### **61. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-pentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

#### **1. lépés: 4-klór-anilino-etil-amin előállítása**

6,2 g (38 mmol) 4-klór-anilin-hidrokloridot és 3,29 g (38 mmol) 2-oxazolidont minimális mennyiségű di(etilénglikol)-metil-éterben szuszpendálunk, és a kapott szuszpenziót  $160\text{ }^\circ\text{C}$  hőmérsékletre melegítjük. 4 óra múlva  $\text{CO}_2$  fejlődése megszűnik, és a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük. A kapott szilárd anyagot etanol és dietil-éter elegyből kristályosítva 4,6 g 4-klór-anilino-etil-amin-hidrokloridot kapunk (kitermelés: 58%). MS (CI)  $(\text{M}+\text{H})^+$  m/z 171. A szabad amin előállítására a hidrokloridsót metilén-diklorid és telített  $\text{NaHCO}_3$ -oldat között megosztjuk, a szerves fázist vízmentes  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  felett szárítjuk, majd szűrjük és betöményítjük.

**2. lépés: 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 4-klór-fenetil-amin helyett az 1. lépésben kapott 4-klór-anilino-etil-amint és ciklobutanon helyett propanalt használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 980.

**62. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 19. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklobutanon helyett acetont és 4-klór-fenetil-amin helyett 3,4-difluor-fenetil-amint használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 941.

**63. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-imidazolil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett imidazol-2-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1013.

**64. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(3-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-**

**-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett piri-dil-3-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1022.

**65. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karbo-xi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett piri-dil-2-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1022.

**66. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[(5-nitro)-2-tienil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett mó-don állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karbox-aldehid helyett 5-nitro-tiofén-2-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1072.

**67. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metil-11-dez-oxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritro-micin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett mó-don állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karbox-aldehid helyett 5-(4-klór-fenil)-2-furfuraldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1123.

**68. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[5-nitro-2-furil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 5-nitro-2-furfuraldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1059.

**69. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuril]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofurfuraldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1075.

**70. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[6-metil-2-piridil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 6-metil-piridil-2-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1036.

**71. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-**

**-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 4,4,4-trifluor-butiraldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1041.

**72. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(1-bróm-2-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 1-bróm-2-naftil-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1149.

**73. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-metil-1-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 4-metil-1-naftil-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1085.

**74. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-dimetil-amino-1-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karbox-

aldehid helyett 4-dimetil-amino-1-naftil-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1114.

#### 75. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 2-furfuraldehidet használunk.

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1011.

#### 76. példa

**3'-N-Dezmetil-[3'-N-3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 4-piridil-propanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon (CHCl<sub>3</sub> → MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 5:95) tisztítva kristályos szilárd anyagot kapunk.

Olvadáspont: 144-5°C;

IR (film) ν 3315, 2968, 2937, 1754, 1733, 1603, 1457, 1417, 1168, 1066, 1011, 1000 cm<sup>-1</sup>;

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 216,27, 176,37, 157,16, 150,72, 149,67, 146,79, 139,25, 132,14, 130,99, 130,24, 130,10, 128,37, 102,76, 96,15, 82,77, 80,20, 78,88, 77,89, 77,83, 76,22, 72,67, 70,71, 68,77, 65,78, 65,58, 60,31, 52,69, 50,64, 49,46, 45,48, 45,24, 44,77, 39,06, 39,01, 38,96, 36,76, 34,80,



32,59, 29,71, 28,63, 21,87, 21,44, 21,38, 20,14, 18,86, 18,66,  
16,01, 14,18, 14,10, 10,22, 9,02;

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1052.

Elemanalízis a C<sub>54</sub>H<sub>81</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,70 | 7,77 | 4,00 |
| mért:      | 61,56 | 7,78 | 4,03 |

### 77. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin  
A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 3-(2-piridil)-propanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon (CHCl<sub>3</sub> → MeOH:CHCl<sub>3</sub>, 5:95) tisztítva amorf szilárd anyagot kapunk.

IR (film) ν 3446, 2970, 2937, 1756, 1458, 1167, 1052, 1011, 998 cm<sup>-1</sup>;

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 216,29, 176,44, 157,19, 149,14, 139,31, 136,42, 132,19, 131,04, 130,26, 130,1, 128,45, 128,40, 122,78, 121,05, 102,97, 96,22, 82,83, 80,17, 78,99, 78,00, 77,94, 76,27, 72,66, 70,67, 68,81, 65,83, 65,68, 60,41, 53,38, 52,83, 50,66, 49,48, 45,53, 45,32, 44,83, 39,15, 39,02, 36,58, 35,57, 34,89, 32,64, 29,73, 28,15, 21,92, 21,47, 21,44, 20,18, 18,88, 18,70, 16,01, 14,22, 14,12, 10,23, 9,02;

MS (APCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 1052.

Elemanalízis a C<sub>54</sub>H<sub>81</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub> összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,70 | 7,77 | 4,00 |
| mért:      | 61,69 | 7,62 | 3,87 |

**78. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-3-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 4-(4-piridil)-butanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 5:95) tisztítjuk és acetónitrilből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 192-3 °C;

IR (film)  $\nu$  3416, 2969, 2936, 1755, 1733, 1457, 1168, 1067, 1011, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,27, 176,40, 157,15, 151,04, 149,65, 139,25, 123,13, 130,99, 130,24, 130,10, 128,37, 123,85, 102,76, 96,25, 82,77, 80,22, 78,91, 78,00, 77,87, 76,26, 72,68, 70,66, 68,74, 65,79, 65,55, 60,31, 52,93, 50,64, 49,44, 45,48, 45,27, 44,78, 39,07, 38,96, 36,86, 35,01, 34,92, 34,84, 32,60, 32,12, 29,66, 27,62, 21,87, 21,44, 21,38, 20,15, 18,86, 18,66, 16,03, 14,20, 14,10, 10,22, 9,02;

MS (APCI)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  1066.

Elemanalízis a  $\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,02 | 7,85 | 3,94 |
| mért:      | 62,31 | 7,80 | 3,77 |



## 79. példa

### **3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 3-(3-piridil)-propanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 2:98) tisztítjuk.

IR (MIC)  $\nu$  2971, 2936, 1759, 1735, 1457, 1423, 1167, 1128, 1067, 1053, 1013  $\text{cm}^{-1}$ ,

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,32, 176,43, 157,20, 149,78, 147,38, 139,33, 137,14, 135,82, 132,16, 131,03, 130,27, 130,12, 128,42, 123,34, 102,90, 96,23, 82,83, 80,20, 78,95, 77,97, 77,93, 76,23, 72,72, 70,77, 68,86, 65,82, 65,33, 60,35, 52,59, 50,67, 49,51, 45,53, 45,29, 44,81, 39,12, 39,07, 38,99, 36,77, 34,91, 32,63, 30,48, 29,66, 29,53, 21,91, 21,46, 21,43, 20,18, 18,89, 18,71, 16,04, 14,20, 14,13, 10,25, 9,04;

MS (APCI)  $m/z$  1038 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,37 | 7,69 | 4,05 |
| mért:      | 61,61 | 7,81 | 3,98 |

## 80. példa

### **3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 79. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin he-



lyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 2:98) tisztítjuk.

IR (MIC)  $\nu$  2971, 2937, 1759, 1735, 1502, 1458, 1423, 1168, 1105, 1055, 1012, 997  $\text{cm}^{-1}$ ,

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,31, 176,42, 157,22, 149,83, 117,45, 135,80, 131,07, 128,53, 123,35, 102,95, 96,2, 82,81, 80,28, 78,96, 78,00, 76,30, 72,74, 70,80, 68,90, 65,86, 65,39, 60,39, 52,66, 50,69, 49,52, 45,56, 45,33, 45,04, 39,16, 39,11, 39,03, 36,80, 34,92, 32,54, 30,52, 29,71, 21,95, 21,48, 21,43, 20,20, 18,91, 18,71, 16,04, 14,25, 14,15, 10,28, 9,07;

MS (APCI)  $m/z$  1034 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{ClFN}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,68 | 7,91 | 4,06 |
| mért:      | 62,76 | 7,87 | 3,92 |

### 81. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 76. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 5:95) tisztítjuk és acetonitrilből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 162-3 °C;

IR (film)  $\nu$  3312, 2972, 2936, 1752, 1459, 1168, 1063, 1010  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,22, 176,33, 157,10, 156,65 (d,  $J=247\text{Hz}$ ), 150,82, 149,62, 146,69, 135,94 (d,  $J=3,7\text{Hz}$ ), 130,93, 128,47 (d,  $J=6,7\text{Hz}$ ), 126,09, 123,69, 120,39 (d,  $J=17,4\text{Hz}$ ), 116,22 (d,  $J=20,4\text{Hz}$ ), 102,75, 96,10, 82,70, 80,06, 78,83, 77,81, 77,79, 76,14, 72,59, 70,67, 68,75, 65,67, 65,50, 60,23, 52,50, 50,56, 49,39, 45,43, 45,18, 44,90, 39,00, 38,97, 38,89, 36,66, 34,76, 32,53, 32,40, 29,53, 28,77, 21,81, 21,35, 21,33, 20,07, 18,79, 18,61, 15,92, 14,11, 14,02, 10,16, 8,92;

MS (APCI)  $m/z$  1034 ( $M+H$ ) $^+$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{ClFN}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,68 | 7,89 | 4,06 |
| mért:      | 62,40 | 7,53 | 3,89 |

## 82. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 77. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 5:95) tisztítjuk és acetonitrilből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 167-9 °C;

IR (film)  $\nu$  3266, 2971, 2937, 1754, 1459, 1167, 1064, 1010,  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,22, 176,33, 157,10, 156,8 (d,  $J=247\text{Hz}$ ), 149,15, 136,4, 136,03, 131,04, 128,56 (d,  $J=10\text{Hz}$ ), 122,84, 121,08, 120,40 (d,  $J=17\text{Hz}$ ), 116,34 (d,  $J=28\text{Hz}$ ),

102,84, 96,20, 82,79, 80,08, 78,96, 77,95, 77,92, 76,26, 72,65,  
70,61, 68,80, 65,82, 65,68, 60,34, 52,56, 50,67, 49,49, 45,53,  
45,30, 45,01, 39,11, 39,01, 36,62, 35,54, 34,87, 32,52, 29,65,  
28,54, 21,93, 21,49, 21,43, 20,18, 18,89, 18,71, 16,04, 14,25,  
14,14, 10,27, 9,06;

MS (APCI)  $m/z$  1034 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Elemanalízis a  $C_{54}H_{81}ClFN_3O_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,68 | 7,89 | 4,06 |
| mért:      | 62,64 | 7,81 | 3,99 |

### 83. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 78. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $CHCl_3 \rightarrow MeOH:CHCl_3$ , 5:95) tisztítjuk és acetonitrilből kristályosítjuk.

Olvadáspont: 118-120 °C;

IR (film)  $\nu$  3437, 2971, 2938, 1755, 1459, 1167, 1055, 1011  $cm^{-1}$ ;

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  216,23, 176,40, 157,17, 156,78 (d,  $J=247Hz$ ), 151,07, 149,71, 136,03 (d,  $J=5Hz$ ), 131,02, 128,52 (d,  $J=5Hz$ ), 123,82, 120,61 (d,  $J=14Hz$ ), 116,31 (d,  $J=28Hz$ ), 102,89, 96,28, 82,76, 80,24, 78,98, 78,09, 77,92, 76,30, 72,71, 70,75, 68,84, 65,80, 65,62, 60,39, 52,91, 50,64, 49,45, 45,50, 45,32, 45,01, 39,15, 39,12, 39,01, 36,85, 35,05, 34,89, 32,51,

29,66, 29,61, 27,66, 21,92, 21,45, 21,41, 20,16, 18,86, 18,67,  
16,02, 14,22, 14,09, 10,24, 9,01;

MS (APCI)  $m/z$  1048 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Elemanalízis a  $C_{54}H_{81}ClFN_3O_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,99 | 7,98 | 4,01 |
| mért:      | 63,14 | 7,95 | 3,80 |

#### 84. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[4-(6-metil-2-piridil)]-butil-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritro-  
micin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 80. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3-(3-piridil)-propanal helyett [4-(6-metil)-2-piridil]-butanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllal töltött oszlopon ( $CHCl_3 \rightarrow MeOH:CHCl_3$ , 5:95) tisztítjuk és kristályos terméket kapunk.

Olvadáspont: 68-78 °C (acetonitril);

IR (MIC)  $\nu$  2971, 2938, 1758, 1734, 1457, 1168, 1105, 1054, 1013  $cm^{-1}$ ;

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  216,31, 176,45, 157,78, 157,20, 136,67, 136,54, 136,09 (d,  $J=3,7Hz$ ), 131,07, 128,58 (d,  $J=7,3Hz$ ), 120,53, 119,62 (d,  $J=20,8Hz$ ), 116,35 (d,  $J=20,8Hz$ ), 102,93, 96,21, 82,81, 80,15, 78,99, 77,95, 77,63, 77,22, 76,53, 76,49, 76,30, 72,69, 70,70, 68,92, 65,84, 65,78, 62,43, 60,40, 50,69, 49,51, 45,56, 45,33, 45,04, 39,16, 39,11, 39,03, 38,34, 37,48, 36,86, 34,90, 32,54, 32,15, 27,70, 25,92, 24,54, 21,95, 21,50, 21,47, 20,19, 18,89, 18,71, 16,03, 14,23, 14,13, 10,26, 9,00;

MS (APCI)  $m/z$  1062 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Elemanalízis a  $C_{56}H_{85}ClFN_3O_{13} \cdot 1,75H_2O$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,46 | 8,15 | 3,83 |
| mért:      | 61,54 | 7,86 | 3,76 |

### 85. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[1-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-  
-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-  
-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopentanon helyett 4-(4-hidroxi-fenil)-2-butanont használunk. A nyers terméket acetonnitrilből kristályosítva tisztítjuk.

Olvadáspont: 133-4°C:

IR (MIC):  $\nu$  3396, 2971, 2937, 1760, 1735, 1458, 1168, 1053, 1012, 997  $cm^{-1}$ ;

<sup>13</sup>C NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  216,49, 176,50, 176,45, 157,33, 154,19, 139,20, 133,81, 133,63, 132,14, 130,99, 130,30, 130,23, 130,10, 129,31, 129,21, 128,37, 115,27, 115,22, 102,89, 102,75, 96,23, 96,18, 82,94, 80,01, 78,98, 78,02, 77,94, 77,91, 76,21, 72,66, 72,58, 70,80, 70,41, 68,86, 68,71, 65,73, 64,97, 63,34, 60,41, 58,50, 55,95, 50,61, 49,45, 45,46, 45,28, 44,78, 39,12, 38,95, 37,69, 37,30, 34,83, 34,78, 33,79, 33,73, 33,64, 32,58, 32,38, 32,28, 31,83, 27,93, 23,53, 21,88, 21,45, 21,41, 20,16, 18,80, 18,64, 17,50, 16,00, 14,15, 14,06, 10,20, 8,94 (diasztereomerek keveréke következtében a tényleges szénatomszámnak megfelelő jelet meghaladó jel);

MS (APCI) ( $M+H$ )<sup>+</sup>  $m/z$  1079.

Elemanalízis a  $C_{56}H_{84}Cl_2N_2O_{14}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,27 | 7,84 | 2,59 |
| mért:      | 62,29 | 7,67 | 2,53 |

#### 86. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[(1-metil)-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-  
-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-  
-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 85. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket acetonitrilből kristályosítva tisztítjuk.

Olvadáspont: 131-2°C;

IR (MIC)  $\nu$  3373, 2971, 2937, 1733, 1457, 1168, 1055, 1012  $cm^{-1}$ ;

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  216,42, 176,47, 158,42, 157,30, 155,15, 154,03, 136,01, 135,96, 134,1, 133,9, 131,04, 129,41, 129,37, 129,31, 128,60, 128,50, 120,65, 120,40, 116,47, 116,18, 115,30, 115,24, 102,95, 102,82, 96,28, 96,25, 82,88, 80,09, 79,01, 78,12, 78,07, 77,99, 77,94, 77,19, 76,27, 72,71, 72,61, 70,85, 70,48, 68,89, 68,76, 65,80, 65,04, 63,53, 60,42, 58,45, 56,05, 50,64, 49,48, 45,51, 45,35, 45,01, 39,17, 39,00, 37,68, 37,34, 34,88, 34,81, 33,79, 33,66, 32,51, 32,40, 32,33, 31,70, 29,68, 27,96, 21,92, 21,54, 21,50, 21,42, 20,19, 18,85, 18,67, 17,63, 17,55, 16,03, 14,20, 14,09, 10,25, 8,99 (diasztereomerek keveréke következtében a tényleges szénatomszám-nak megfelelő jelet meghaladó jel);

MS (APCI)  $(M+H)^+$   $m/z$  1063.

Elemanalízis a  $C_{56}H_{84}ClFN_2O_{14}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 63,23 | 7,96 | 2,63 |
| mért:      | 63,45 | 7,93 | 2,48 |

### 87. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(6-metil-2-piridil)-propil]-11-dez-oxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

#### 1a) lépés: 3-(6-metil-2-piridil)-propin-1-ol

3,0 g (17,4 mmol) 2-bróm-6-metil-piridin 30 ml trietil-amin és 6 ml víz elegyében készített oldatához 65 mg LiCl, 65 mg CuBr és 1,06 g (19 mmol) propargil-alkohol reagenseket adunk. A reakcióelegyen 15 percen át lassan argongázt buborékoltatunk keresztül, majd 150 mg  $Pd(PPh_3)_4$ -t adunk hozzá. A reakcióelegyet argonatmoszféra alatt 3 órán át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre hűtjük, az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk, és a barna színű maradékot 2 mol/l koncentrációjú NaOH-oldattal kezeljük. A vizes fázist kloroformmal 3 alkalommal extraháljuk, a szerves fázist vízmentes  $Mg_2SO_4$  felett szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A terméket szilikagélen etil-acetáttal lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva sárga színű szilárd anyagot kapunk (kitermelés: 78%).

MS (DCI)  $(M+H)^+$  m/z 148.

#### 1b) lépés: 3-(6-metil-2-piridil)-propanol

100 ml metanolban 3-(6-metil-2-piridil)-propin-1-olt oldunk, majd 0,09 g  $PtO_2$ -ot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át 405,3 kPa nyomáson hidrogénezzük. A katalizátort szűréssel

eltávolítjuk, és a metanolt vákuumban elpárologtatjuk. A kapott 2 g narancsszínű olajos maradékot szilikagélen etil-acetáttal lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva sárga színű olajat kapunk (kitermelés: 77%).

MS (DCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 152.

**1c) lépés: 3-(6-metil-2-piridil)-propanal**

1,78 g (22,9 mmol) DMSO 4 ml metilén-dikloridban készített oldatát cseppenként 11,3 mmol oxalil-klorid 6 ml metilén-dikloridban lévő, nitrogénatmoszféra alatt -78 °C hőmérsékletre hűtött oldatához adjuk. A reakcióelegyet 5 percen át keverjük, majd 5 percen át 1,57 g (10,4 mmol) 3-(6-metil-2-piridil)-propanol 20 ml metilén-dikloridban készített oldatát adjuk hozzá. A keverést -78 °C hőmérsékleten 20 percen át folytatjuk, ekkor 8 ml trietil-amint adunk az elegyhez, ennek során sötét színű szuszpenzió keletkezik. A hűtésre szolgáló fürdőt eltávolítjuk, 3 óra múlva a reakcióelegyhez sóoldatot öntünk, majd 3 alkalommal metilén-dikloriddal extraháljuk. Az oldószer eltávolítása után kapott sötét színű maradékot szilikagélen etil-acetáttal lefolytatott oszlopkromatográfiás eljárással tisztítva sárga színű olajat kapunk (kitermelés: 77%).

MS (DCI) (M+H)<sup>+</sup> m/z 150.

**2. lépés: 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(6-metil-2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 80. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3-(3-piridil)-propanal helyett 3-(6-metil-2-piridil)-propanalt használunk. A nyers termé-

ket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  2:98) tisztítva kristályos terméket kapunk.

Olvadáspont: 165-173 °C;

IR (MIC)  $\nu$  2970, 2936, 1756, 1731, 1501, 1458, 1170, 1104, 1092, 1061, 1012, 996  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215,02, 175,18, 159,96, 156,43, 155,89, 155,45 (d,  $J=247\text{Hz}$ ), 135,31, 134,73 (d,  $J=3,8\text{Hz}$ ), 129,72, 127,26 (d,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 119,20, 119,19 (d,  $J=17,4\text{Hz}$ ), 118,24, 115,02 (d,  $J=21,2\text{Hz}$ ), 101,67, 94,89, 81,49, 78,71, 77,67, 76,61, 74,91, 71,31, 69,26, 67,53, 64,49, 64,45, 59,02, 50,88, 49,35, 48,17, 44,21, 43,98, 43,69, 37,86, 37,68, 35,42, 34,17, 33,55, 31,20, 28,31, 27,26, 23,07, 20,60, 20,15, 20,10, 18,87, 17,6, 17,40, 14,71, 12,90, 12,80, 8,95, 7,69;

MS (APCI)  $m/z$  1048 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{ClFN}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,99 | 7,98 | 4,01 |
| mért:      | 62,83 | 8,09 | 4,16 |

## 88. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[3-(5-metil-2-piridil)-propil]-11-dez-oxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 80. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3-(3-piridil)-propanal helyett 3-(5-metil-2-piridil)-propanalt használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  2:98) tisztítva kristályos terméket kapunk.

Olvadáspont: 196-202 °C;

IR (MIC)  $\nu$  2972, 2938, 1756, 1732, 1501, 1458, 1169, 1128, 1105, 1068, 1060, 1012, 997  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  216,35, 176,49, 158,73, 157,21, 156,77 (d,  $1=247\text{Hz}$ ), 149,44, 137,02, 136,07, 136,06 (d,  $1=3,8\text{Hz}$ ), 131,04, 130,22, 128,59 (d,  $J=6,9\text{Hz}$ ), 122,21, 120,52 (d,  $J=17,4\text{Hz}$ ), 116,34 (d,  $J=21,2\text{Hz}$ ), 105,50, 103,01, 96,21, 82,82, 80,08, 79,00, 77,94, 76,23, 72,65, 70,67, 68,87, 65,78, 65,69, 60,35, 52,71, 50,68, 49,47, 45,55, 45,31, 45,01, 39,16, 39,14, 39,01, 36,56, 35,11, 34,88, 32,52, 29,61, 28,47, 21,93, 21,41, 20,19, 18,90, 18,72, 18,04, 16,04, 14,22, 14,13, 10,28, 9,00;

MS (APCI)  $m/z$  1048 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Elemanalízis a  $\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{ClFN}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 62,99 | 7,98 | 4,01 |
| mért:      | 62,40 | 8,06 | 4,13 |

### 89. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

0,150 g (0,161 mmol) 1. példa szerinti (11) képletű vegyület, 0,085 g (0,805 mmol) 2-vinil-piridin és 0,048 g (0,046 ml, 0,805 mmol) ecetsav 3 ml metanolban lévő oldatát 4 napon át visszacsepegő hűtő alatt forraljuk. A maradékot kloroform és  $\text{NaHCO}_3$  telített oldata között megosztjuk, a szerves fázist vízmentes  $\text{MgSO}_4$  felett szárítjuk, és az oldószereket vákuumban elpárologtatjuk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$  5:95) tisztítva kristályos terméket kapunk.

Olvadáspont:  $125-6^\circ\text{C}$  (acetonitril);

IR (MIC)  $\nu$  3452, 2972, 2938, 1760, 1735, 1459, 1168, 1055, 1012, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (APCI)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  1036.

Elemanalízis a  $\text{C}_{53}\text{H}_{79}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_{13}$  összegképletre:

|            | C%    | H%   | N%   |
|------------|-------|------|------|
| számított: | 61,38 | 7,68 | 4,05 |
| mért:      | 61,25 | 7,57 | 4,05 |

### 90. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 89. példában ismertett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 3-klór-4-fluor-fenetil-amint használunk. A nyers terméket szilikagéllel töltött oszlopon ( $\text{CHCl}_3 \rightarrow \text{MeOH}:\text{CHCl}_3$ , 5:95) tisztítjuk és kristályos terméket kapunk.

Olvadáspont: 200-202 °C (acetonitril);

IR (MIC)  $\nu$  3452, 2972, 2938, 1757, 1732, 1459, 1168, 1055, 1012, 1000  $\text{cm}^{-1}$ ;

MS (APCI)  $(\text{M}+\text{H})^+$   $m/z$  1020.

### 91. példa

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-benzil)-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin  
A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 4-hidroxi-benzaldehidet használunk.

MS (APCI)  $\text{M}+\text{H}^+$   $m/z$  1037.

**92. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(4-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 4-piridil-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$   $m/z$  1022.

**93. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-[(3-metil-tio)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 55. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 3-(metil-tio)-butiraldehidet használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$   $m/z$  1033.

**94. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 1. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 2-metil-ciklopropán-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$   $m/z$  999.

**95. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**



A cím szerinti vegyületet a 29. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy ciklopropán-karboxaldehid helyett 2-metil-ciklopropán-karboxaldehidet használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$  m/z 983.

**96. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-oxiranil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet az 57. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy etil-izotiocianát helyett epibrómhidrint és trietil-amint, 3,4-diklór-fenetil-amin helyett 4-klór-fenetil-amint használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$  m/z 981.

**97. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-guanidino-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 96. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy epibrómhidrin helyett 3,5-dimetil-pirazol-karboxamidint használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$  m/z 939.

**98. példa**

**3'-N-Dezmetil-3'-N-2-(4,5-dihidroimidazolil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát)**

A cím szerinti vegyületet a 97. példában ismertetett módon állítjuk elő azzal az eltéréssel, hogy epibrómhidrin helyett 3,5-dimetil-pirazolil-4,5-dihidroimidazolt használunk.

MS (APCI)  $M+H^+$  m/z 965.

## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik vagy észtereik, amely képletben

A jelentése

- a) szénatom,
- b) nitrogénatom vagy
- c) oxigénatom;

X és Y jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom,
- b) halogénatom,
- c) trifluor-metil-csoport,
- d) alkoxics csoport,
- e) alkilcsoport,
- f) arilcsoport vagy
- g) helyettesített arilcsoport;

R jelentése

- a) alkilcsoport,
- b) cikloalkilcsoport,
- c) heterociklusos csoport,
- d) helyettesített heterociklusos csoport,
- e) alkil-cikloalkil-csoport,
- f) helyettesített alkil-cikloalkil-csoport,
- g) alkil-aril-csoport,
- h) alkilcsoporttal helyettesített heterociklusos csoport,
- i) alkenilcsoport,
- j) alkinilcsoport,



- k)  $-C(S)-NHR_4$  vagy  $-C(NR_4)-NHR_4$  általános képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy
- l)  $-(CH_2)_n-C(CH_2)_m-R_5$  általános képletű csoport, ahol  $m$  értéke 2, 3, 4 vagy 5, és  $R_5$  jelentése alkilcsoport, alkoxics csoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom vagy
- b) metilcsoport, vagy

$R_2$  és  $R_3$  együtt ciklusos csoportot képeznek, ha A jelentése szénatom;

$R_3$  nincs jelen, ha A jelentése nitrogénatom; és

$n$  értéke 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol

R jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, heterociklusos csoport, heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport vagy alkil-cikloalkil-csoport;

X és Y jelentése egymástól függetlenül klóratom, fluoratom, hidrogénatom, dioxolanocsoport vagy alkoxics csoport;

A jelentése szén- vagy nitrogénatom;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése hidrogénatom, vagy együtt ciklopropilcsoportot alkotnak; és

$n$  értéke 1.

3. Az 1. igénypont szerinti

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izovaleril-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(3-metil-tio-propil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(3-tetrahidrotienil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(3,4-dimetil-ciklopentil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklohexil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dioxolano-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-etil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fenetil-  
-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karba-  
mát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-fene-  
til-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karba-  
mát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diflu-  
or-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-piridil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-pentil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(ciklopropil-metil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-  
-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklu-  
sos karbamát);



- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(ciklopropil-etil)]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(4-klór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-metoxi-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-dimetil-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-  
-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-bróm-4-  
-metoxi-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-furil]-metil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(6-metil)-piridil]-metil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-etoxi-benzil)-11-dezoxi-11-[karbo-  
xi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(3-metil-tio)-butil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-3-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-{karboxi-[3,4-(1,4-  
-dioxano)-fenetil-amino]}-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

- 3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(metil-szulfoxi)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-etil-tiokarbamid-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2-(5-hidroxi-metil)-fural]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-( $\alpha,\alpha$ -ciklopropil-3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(4-klór-anilino-etil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-imidazolil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(3-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

- 3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[(5-nitro)-2-tienil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[5-(4-klór-fenil)-2-furil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[5-nitro-2-furil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuril]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-[6-metil-2-piridil]-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4,4,4-trifluor-butil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(1-bróm-2-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);
- 3'-N-dezmetil-3'-N-(4-metil-1-naftil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-(4-dimetil-amino-1-naftil)-metil-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(2-furil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-[3'-N-3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-3-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(3-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(4-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-[4-(4-piridil)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[4-(6-metil-2-piridil)]-butil-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[1-metil-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-11-dezoxi-  
-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[(1-metil)-3-(4-hidroxi-fenil)-propil]-11-dez-  
oxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-  
-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(6-metil-2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[3-(5-metil-2-piridil)-propil]-11-dezoxi-11-  
-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromi-  
cin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(2-piridil-etil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-  
-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(4-hidroxi-benzil)-11-dezoxi-11-[karboxi-  
-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-(4-piridil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-[(3-metil-tio)-butil]-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-(1-metil-ciklopropil)-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-oxiranil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-guanidino-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát) és

3'-N-dezmetil-3'-N-2-(4,5-dihidroimidazolil)-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát).

#### 4. A 3. igénypont szerinti

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos karbamát);



3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-diklór-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-izopropil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-klór-4-  
-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3-  
-klór-4-fluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-  
-11,12-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklobutil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopentil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
-difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-  
-(ciklusos karbamát);

3'-N-dezmetil-3'-N-n-propil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-difluor-  
-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(ciklusos  
karbamát) és

3'-N-dezmetil-3'-N-ciklopropil-metil-11-dezoxi-11-[karboxi-(3,4-  
difluor-fenetil-amino)]-6-O-metil-(eritromicin A)-11,12-(cik-  
lusos karbamát).

5. Gyógyászati készítmény lutenizáló hormon leadásának gátlására, amely az 1. igénypont szerinti valamely vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hordozó mellett.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása emlő-  
sőkben lutenizáló hormon leadását gátló gyógyászati készít-  
mény előállítására.

7. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati lag elfogadható sóik vagy észtereik - amely képletben

A jelentése

- a) szénatom,
- b) nitrogénatom vagy
- c) oxigénatom;

X és Y jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom,
- b) halogénatom,
- c) trifluor-metil-csoport,
- d) alkoxics csoport,
- e) alkilcsoport,
- f) arilcsoport vagy
- g) helyettesített arilcsoport;

R jelentése

- a) alkilcsoport,
- b) cikloalkilcsoport,
- c) heterociklusos csoport,
- d) helyettesített heterociklusos csoport,
- e) alkil-cikloalkil-csoport,
- f) helyettesített alkil-cikloalkil-csoport,
- g) alkil-aril-csoport,
- h) alkilcsoporttal helyettesített heterociklusos csoport,
- i) alkenilcsoport,
- j) alkinilcsoport,
- k)  $-C(S)-NHR_4$  vagy  $-C(NR_4)-NHR_4$  általános képletű csoport, ahol  $R_4$  jelentése hidrogénatom, alkilcsoport vagy arilcsoport, vagy

- l)  $-(CH_2)_n-C(CH_2)_m-R_5$  általános képletű csoport, ahol  $m$  értéke 2, 3, 4 vagy 5, és  $R_5$  jelentése alkilcsoport, alkoxics csoport, arilcsoport vagy helyettesített arilcsoport;

$R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül

- a) hidrogénatom vagy
- b) metilcsoport, vagy

$R_2$  és  $R_3$  együtt ciklusos csoportot képeznek, ha A jelentése szénatom;

$R_3$  nincs jelen, ha A jelentése nitrogénatom; és

$n$  értéke 1, 2 vagy 3 -

előállítására, **azzal jellemezve**, hogy

a) egy (2) általános képletű vegyületet nátrium-hexametil-diszilaziddal és karbonil-diimidazollal reagáltatunk,

b) az a) lépésben kapott (3) általános képletű vegyületet egy (II) általános képletű aminoszármazékkal reagáltatjuk, majd a védett 2',4''-es helyzetű védett hidroxilcsoportokról a védőcsoportot lehasítjuk,

c) a b) lépésben kapott (4) általános képletű vegyület 3'-aminocsoportját dezmetilezzük, és

d) a c) lépésben kapott (5) általános képletű vegyületet alkilezőszerrel alkilezzük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az a) lépést aprotikus oldószerben 0-25 °C hőmérsékleten folytatjuk le.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a b) lépést oldószer nélkül vagy acetonitrilben 25-80 °C hőmérsékleten folytatjuk le.

**10.** A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a b) lépésben kapott vegyületet jóddal dezmetilezzük bázis és fény- vagy hőforrás jelenlétében.

**11.** A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a b) lépésben kapott vegyületet benzil-klór-hangyasav-észter, allil-klór-hangyasav-észter és vinil-klór-hangyasav-észter közül választott klór-hangyasav-észterrel dezmetilezzük.

**12.** A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a d) lépésben a c) lépésben kapott vegyületet aldehiddel vagy ketonnal alkilezzük fém-hidrid jelenlétében vagy protikus vagy nem protikus oldószerben hidrogénatmoszféra alatt Pd/C katalizátor jelenlétében.

**13.** A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a d) lépésben a c) lépésben kapott vegyületet alkil-halogeniddel alkilezzük bázis jelenlétében.

**14.** A 7. igénypont szerinti eljárás olyan vegyületek előállítására, amelyeknek képletében

R jelentése alkilcsoport, alkenilcsoport, cikloalkilcsoport, heterociklusos csoport, heterociklusos csoporttal helyettesített alkilcsoport vagy alkil-cikloalkil-csoport;

X és Y jelentése egymástól függetlenül klór-, fluor- vagy hidrogénatom, dioxolanocsoport vagy alkoxics csoport;

A jelentése szénatom;

R<sub>2</sub> és R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, vagy egymással ciklopropilcsoportot alkotnak; és

n értéke 1,

**azzal jellemezve**, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat regáltatjuk.

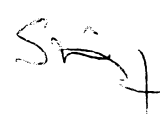
15. A 7. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az alkilezést ciklopentanonnal, nátrium-[ciano-trihidrido-borát(III)] jelenlétében metanolban folytatjuk le.

**ABBOTT LABORATORIES**  
helyett a meghatalmazott:

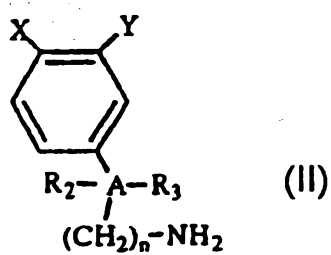
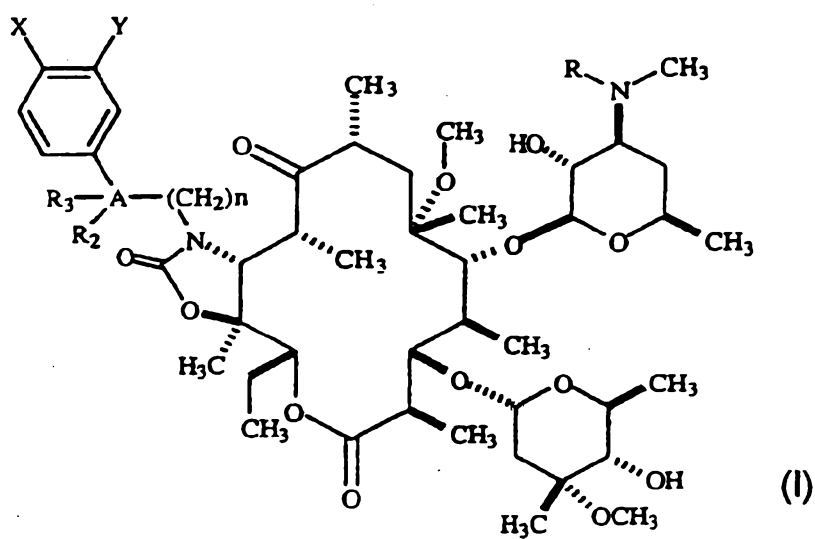
**DANUBIA**

*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*

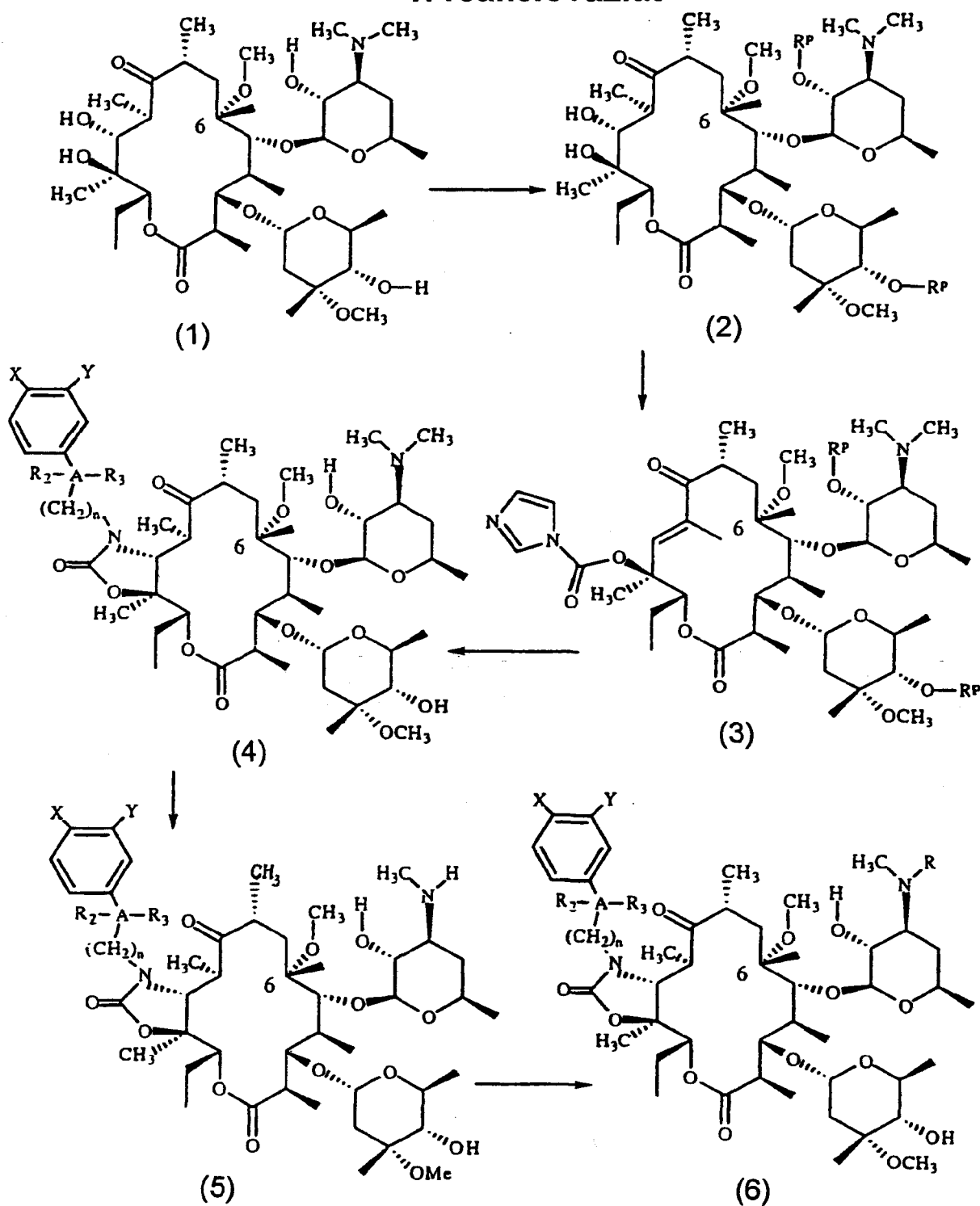
  
dr. Vitális László  
szabadalmi ügyvivő



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



# 1. reakcióvázlat



## 2. reakcióvázlat

