



ahol

$R_8$  jelentése H vagy acilcsoport;

$R_9$  jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-  
-csoport, és

~~is lehet et szulfonilcsoport~~  
 $R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése azonosan H vagy acilcsoport -  
vonatkozik.

A fellelték szerinti vegyületek új makrolid  
és azalid antibiotikumok lehetséges kész-  
termékei.

Simony

P9503344

Közzététel  
előadja

10451

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

ÚJ SZEKOMAKROLID ÉS SZEKOAZALID VEGYÜLETEK ÉS  
ELJÁRÁS ELŐÁLLÍTÁSUKRA

PLIVA, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmeticka  
industrija, dionicko drustvo, Zágráb, HR

Feltalálók:

LAZAREVSKI Gorjana, Zágráb, HR

KOBREHEL Gabrijela, Zágráb, HR

A bejelentés napja: 1995. 11. 23.

Elsőbbsége: 1995. 03. 27. (P950145A) HR

~~82883-5076-SI~~

A találmány szekomakrolid és szekoazalid típusú új vegyületekre, az új makrolid és azalid antibiotikumok előállításának potenciális köztitermékeire, valamint az előállításukra szolgáló eljárásra vonatkozik.

Az eritromicin A értékes makrolid antibiotikum, amelynek szerkezetére jellemző egy 14-tagú laktongyűrű, amely C-9 helyzetben ketocsoportot tartalmaz [McGuire, Antibiot. Chemother., 2, 281 (1952)]. Több, mint 40 év óta az eritromicin A-t biztonságos és aktív antimikróbás szernek tartják, amely Gram-pozitív fertőzések kezelésére alkalmas. Az eritromicin A alkalmazásának főbb hátrányai a humán gyógyászatban az alábbiak: Gram-negatív baktériumtörzsek ellen csak korlátozott hatást mutat, sok beteg gyomra nem tolerálja, és savas közegben inaktív metabolit, az anhidroeritromin képződése közben aktivitását veszti. Az eritromicin A aglikon-gyűrűjének spirociklizációját sikeresen gátolja a C-9 helyzetű ketoncsoport vagy a C-6 és/vagy C-12 helyzetű hidroxilcsoportok kémiai átalakítása. Így például a C-9 helyzetű ketoncsoport hidroxil-amin-hidrokloriddal történő oximképzése, majd a kapott 9(E)-eritromicin A-oxim Beckmann-átrendeződése és az így kialakult biciklusos 6,9-imino-éter redukciója 9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t eredményez, ez az első makrolid, amely 15-tagú azalaktongyűrűvel rendelkezik (Kobrehel G. és munkatársai, US 4 328 334 számú szabadalmi leírás, 5/1982). A 9a-amino-csoport Eschweiler-Clark eljárással történő redukzív metilezése 9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t (azitromicint) (Kobrehel G. és munkatársai, BE 892 357 számú szabadalmi leírás, 7/1982), egy azalid típusú új antibiotikumot eredményez. Széles antimikróbás hatás-

spektruma - beleértve a Gram-negatív baktériumokat és az intracelluláris mikroorganizmusokat is - mellett az azitromicinre jellemző, hogy specifikus transzport-mechanizmussal jut a hatás helyére, továbbá hosszú biológiai fél-élettartamnak és rövid terápiás periódussal rendelkezik.

Napjainkban leírták az eritromicin A és B C-1 helyzetű laktonjának hidrolízisét és alkoholízisét, amelynek eredményeként a megfelelő lineáris szekosavak vagy észterek keletkeznek [Martin S. F., J. Am. Chem. Soc., 113, 5478-5480 (1991)]. Ezenkívül ismertették a bázis katalizálta átalakításokat is, amelyek a makrociklusos gyűrű felnyílásához vezetnek a C-1 helyzetű karboxilát kialakulása közben (Waddel S. T. és Blizzard T. A., WO 94/15617, 7/1994). Ismertették ezenkívül új makrolid- és azalidgyűrűk kialakítását is a 9-dezoxo-8a-aza-8a-homoeritromicin A, valamint a 9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A „keleti” 9a-aza-(C-1/C-8) és 9a-aza-(C-1/C-9) fragmenseinek és a molekula „nyugati” felét képező különféle fragmensekkel való kombinálásával. Hangsúlyozzuk, hogy a fenti módon kapott C-1/C-9 lineáris fragmens különbözik a megfelelő azitromicin fragmenstől, tekintettel a C-9 helyzetű szénatomon lévő további etilén csoportra.

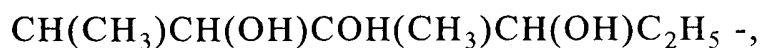
A szakirodalomban ezidáig nem ismertették az (I) általános képletű azalid típusú makrolid antibiotikumok lineáris 9a-azalid fragmenseit - a képletben

$R_1$  és  $R_2$       jelentése azonosan H vagy  $CH_3$ ;

$R_3$  és  $R_4$       jelentése eltérően H vagy  $CH_3$ ;

Y                    jelentése O vagy NH; és

Z                    jelentése  $CH_3$  vagy



valamint gyógyászatilag elfogadható, szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóikat. Az  $R_3$  és  $R_4$  szubsztituensek meghatározzák az (I) általános képletű vegyületek két epimer formáját, amelyek szerkezetileg csak a királis C-8 helyzetű szénatom konfigurációjában különböznek. Még a C-8 helyzetű szénatom sztereokémiájának megállapítása nélkül is azokat a vegyületeket, amelyekben  $R_3$  jelenítse  $\text{CH}_3$  csoport, (R)-konfigurációjának tekintjük, a fenti vegyületek és a kiindulási C-8(R) konfigurációjú 6,9-imino-éterek kémiai eltolódásainak hasonlósága alapján.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás, valamint az ebben szereplő, ezidáig nem ismertett köztitermékek is. A fenti közti-termékek (II) általános képletében

- X                    jelentése O vagy  $\text{NOR}_7$ , ahol  
                           $R_7$  jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- $R_3$  és  $R_4$         jelentése eltérően H vagy  $\text{CH}_3$ ;
- $R_5$  és  $R_6$         jelentése azonosan vagy eltérően H vagy acilcsoport;
- Y                    jelentése O vagy NH, és
- Z                    jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
                           $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$  vagy  
                           $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ ,  
                          ahol
- $R_8$                     jelentése H vagy acilcsoport;

$R_9$  jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport, és

$R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése azonosan H vagy acilcsoport.

A találmány a fenti vegyületek gyógyászatilag elfogadható, szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóira is vonatkozik.

Általában megállapítható, hogy az (I) és (II) általános képletű új vegyületekben a molekula „keleti” része, amely mindkét cukrot magában foglalja, szerkezetileg azonos az eritromicin A 6,9-imino-étere vagy a 9-dezoxo-9a-aza-homoeritromicin A makrolakton gyűrűjének megfelelő C-1/C-9 fragmensével, míg a „nyugati” rész a kiindulási imino-éter terminális, szubsztituátlan vagy szubsztituált primer csoportot tartalmazó C-1 helyzetű metil-észter-csoportját vagy szubsztituátlan vagy szubsztituált C-10/C-15 fragmensét képviseli, vagy ugyanezt, a C-1 atomhoz fordítottan kötött fragmenst jelenti, és így a C-1 lakton helyett új, ezidáig nem ismert C-1 amidokat eredményez.

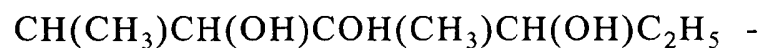
Az (I) általános képletű új 9a-azalid fragmenseket - a képletben

$R_1$  és  $R_2$  jelentése azonosan H vagy  $CH_3$ ;

$R_3$  és  $R_4$  jelentése eltérően H vagy  $CH_3$ ;

Y jelentése O vagy NH és

Z jelentése  $CH_3$  vagy



és gyógyászatilag elfogadható, szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóikat a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy a (III) képletű kiindulási eritromicin A-6,9-imino-étert  
A) savval kezeljük az iminocsoport hidrolízisét eredményező

- körülmények között, majd kívánt esetben N- és/vagy O-acilezzük savanhidridekkel vagy savkloridokkal, és ezután kívánt esetben szolvilizáljuk, vagy
- B) hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatjuk megfelelő szervesen vagy szerves bázisok jelenlétében egy vagy két reakciólépésben, és ezután kívánt esetben
- B1) megfelelő szervesen vagy szerves savval kezeljük a hidroxil-imino-csoport hidrolízisét eredményező körülmények között, majd kívánt esetben N- és/vagy O-acilezzük, majd szolvilizáljuk az A) reakciólépésnek megfelelően, vagy kívánt esetben
- B2) N- és/vagy O-acilezzük savanhidridekkel vagy savkloridokkal, majd kívánt esetben szolvilizáljuk, vagy kívánt esetben
- B3) megfelelő szerves vagy szervesen bázisokkal kezeljük a belső amin acilezését eredményező körülmények között, majd kívánt esetben savanhidridekkel vagy savkloridokkal N- és/vagy O-acilezzük, majd kívánt esetben szolvilizáljuk, és a kapott (II) általános képletű vegyületet - a képletben
- X                    jelentése O vagy NOR<sub>7</sub>, ahol  
                          R<sub>7</sub> jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub>        jelentése eltérően H vagy CH<sub>3</sub>;
- R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub>        jelentése azonosan vagy eltérően H vagy acilcsoport;
- Y                    jelentése O vagy NH és
- Z                    jelentése CH<sub>3</sub>,  
                          CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub> vagy  
                          CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,

ahol

$R_8$  jelentése H vagy acilcsoport;

$R_9$  jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport, és

$R_{10}$  és  $R_{11}$  jelentése azonosan H vagy acilcsoport - vagy annak gyógyászatilag elfogadható szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóját kívánt esetben katalitikusan redukáljuk, majd kívánt esetben megfelelő alkilezőszerekkel redukálva N-alkilezzük megfelelő redukálószer jelenlétében, a reakció termékeként (I) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y és Z jelentése a fent megadott.

Az (I) és (II) általános képletű új vegyületek előállítását az 1. és 2. reakcióvázlat szemlélteti.

Azt a (II) általános képletű vegyületet, amelyben

X és Y jelentése azonosan O;

$R_3$  jelentése  $CH_3$ , és

$R_4$  jelentése H,

$R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H,

Z jelentése

$CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol

$R_8$  és  $R_9$  jelentése azonosan H

(1. reakcióvázlat, 2a vegyület), az A) eljárással állítjuk elő oly módon, hogy a (III) általános képletű eritromicin A-6,9-imino-étert savval, előnyösen jégecettel kezeljük az imin hidrolízisét eredményező körülmények között szobahőmérsékleten, 3 napon keresztül, ezáltal a C-9/9a-N kötést felhasítjuk; vagy a B) eljárással kapott (II) általános képletű vegyületet - ahol

X jelentése  $NOR_7$ , ahol

	R <sub>7</sub> jelentése H;
R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> és
R <sub>4</sub>	jelentése H;
R <sub>5</sub> és R <sub>6</sub>	jelentése azonosan H;
Y	jelentése O, és
Z	jelentése
	CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>8</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )NHR <sub>9</sub> , ahol
	R <sub>8</sub> és R <sub>9</sub> jelentése azonosan H -

szervetlen vagy szerves savval kezeljük a hidroxil-imino-csoport hidrolízisét eredményező körülmények között. A hidroxil-imino-csoport hidrolízisét előnyösen úgy játszadjuk le, hogy metanol/HCl elegyben szobahőmérsékleten 10 napon keresztül állni hagyjuk. A kapott terméket - amely az új 5-tagú laktongyűrűt tartalmazza - ismert gradiens-extrakciós eljárással (pH 5,5, 6,5 és 8,3 értéken), majd az egyesített szerves extraktumok (pH 8,3) bepárlásával izoláljuk, és ezt követően kívánt esetben savanhidriddel vagy savkloriddal N- és/vagy O-acilezést végzünk.

A kapott lakton acilezését savanhidriddel ismert módon [Jones és munkatársai, J. Med. Chem., 5, 631 (1971) és Banaszek és munkatársai, Rocy. Chem., 43, 763 (1969)] végezzük, amelynek eredményeként megfelelő tetraalkanoil-származékokat kapunk. Így például ecetsavanhidriddel, a reakció szempontjából inert oldószerben, előnyösen piridinben, szobahőmérsékleten, legfeljebb 7 nap alatt végzett acilezéssel (II) általános képletű 2',4'',11-O,10-N-tetraacetátot kapunk, ahol

X és Y	jelentése azonosan O;
R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> ;
R <sub>4</sub>	jelentése H;

$R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan  $\text{COCH}_3$ ;

$Z$  jelentése

$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol

$R_8$  és  $R_9$  jelentése azonosan  $\text{COCH}_3$

(2b vegyület).

A 2',4'',11-O,10-N-tetraacetátot szobahőmérsékleten, legfeljebb 3 napon keresztül metanolban állni hagyva, és a 2'-helyzetű észtercsoportot szolvilizálva (II) általános képletű 4'',11-O,10-N-triacetátot kapunk, ahol

$R_5$  jelentése H; és

X, Y, Z,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  és  $R_9$  jelentése a tetraacetátra fent megadott

(2c vegyület).

Az acilezést savkloriddal, előnyösen 4-bróm-benzoil-kloriddal a reakció szempontjából inert oldószerben, előnyösen dietil-éterben játszadjuk le 0 és 5 °C közötti hőmérsékleten, legfeljebb 3 óra alatt, a reakció termékeként (II) általános képletű 10-N-bróm-benzoil-származékot kapunk, ahol

X és Y jelentése azonosan O;

$R_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

$R_4$  jelentése H;

$R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H;

$Z$  jelentése

$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol

$R_8$  jelentése H, és

$R_9$  jelentése 4-bróm-benzoil-csoport

(2d vegyület).

(III) általános képletű eritromicin A-6,9-imino-éter reakcióját hidroxil-amin-hidrokloriddal a B) eljárásnak megfelelően a reakció szempontjából inert oldószerben játszadjuk le, szerves vagy szerves bázis jelenlétében egy vagy két reakciólépésben, 25 és 70 °C közötti hőmérsékleten. Ha a reakciót egy lépésben játszadjuk le, a C-9/9a-N kötés hasítása a C-9 helyzetű atomon hidroxil-imino-csoport és a C-10 atomon primer aminocsoport kialakulása közben megy végbe, és a reakció egyetlen termékékként (II) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol

$\text{R}_7$  jelentése H;

Y jelentése O;

$\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_4$  jelentése H;

$\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H, és

Z jelentése

$\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol

$\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése azonosan H

(3. reakcióvázlat, 3a vegyület).

A reakciót 1,1-30 mol hidroxil-amin-hidroklorid felesleggel, előnyösen 5,2 mol felesleggel játszadjuk le. A reakció szempontjából inert oldószer közé tartoznak például az 1-4 szénatomos alkoholok, előnyösen metanol. Savmegkötőként szerves bázisokat, például alkálifém-karbonátokat vagy -hidrogén-karbonátokat, előnyösen nátrium-karbonát vagy kálium-karbonátot; vagy szerves bázisokat, például piridint alkalmazhatunk, amely ugyanakkor a reakció szempontjából inert oldószerként is működik. Az izolálást szokásos extrakciós eljárások alkalmazásával

végezzük szerves oldószerekkel, előnyösen klórozott szénhidrogénekkkel, előnyösen metilén-kloriddal, pH 10 értéken. Ha a reakciót két lépésben játszátjuk le, azaz az első lépésben a (III) általános képletű eritromicin A-6,9-imino-étert legalább 1,3 mol feleslegben lévő fent ismertetett szerves bázissal kezeljük a reakció szempontjából inert oldószerben, előnyösen 1-4 szénatomos alkoholban, előnyösen metanolban, a reakcióelegy visszafolyató hűtő alatti forralása közben, amíg az imino-éter elfogy (TLC), majd a kapott termékelegyet extrakciós eljárással izoláljuk, előnyösen klórozott szénhidrogénnel, előnyösen metilén-kloriddal pH 8 értéken, és ezután a második lépésben a nyers-terméket hidroxil-amin-hidrokloriddal kezeljük a fent említett szerves bázis jelenlétében, a reakció nem egyértelmű. A kapott termékelegyet szerves oldószerekkel, előnyösen metilén-kloriddal, pH 8 és 10 értéken végzett gradiens-extrakcióval izoláljuk. Az egyesített szerves extraktumok (pH 10) koncentráálásával két termék elegyét kapjuk, amelyek egyike azonos a 3a vegyülettel, és a másik annak (II) általános képletű C-8(S)-enantiomerje, ahol

X                    jelentése NOR<sub>7</sub>, ahol

R<sub>7</sub>    jelentése H;

Y                    jelentése O;

R<sub>3</sub>                jelentése H;

R<sub>4</sub>                jelentése CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub>        jelentése azonosan H, és

Z                    jelentése

CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub>, ahol

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub>        jelentése azonosan H

(2. reakcióvázlat, 3b vegyület).

A pH 8 értéken kapott egyesített szerves extraktumokat bepárolva a 3a és 3b vegyületen kívül (II) általános képletű két izomer C-8-oximot is kapunk, ahol

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol

$\text{R}_7$  jelentése H;

Y jelentése O;

$\text{R}_3$  és  $\text{R}_4$  jelentése jelentése eltérően H vagy  $\text{CH}_3$  csoport;

$\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H, és

Z jelentése  $\text{CH}_3$

(2. reakcióvázlat, 7a és 7b vegyület), a C-9/9a-N kötés és a makrociklusos C-1 lakton C-1-metoxilát kialakulása közben egyidejű hasadásának eredményeként. A kapott 7a és 7b vegyületet szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiásan választjuk szét, eluensként 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény  $\text{NH}_4\text{OH}$  rendszer alkalmazásával, majd kívánt esetben katalitikusan redukáljuk.

A terminális aminocsoportot tartalmazó 3a és 3b oximokat kívánt esetben egy savanhidriddel vagy savkloriddal N- és/vagy O-acilezzük az A) eljárásban ismertetett módon, majd kívánt esetben szolvilizáljuk. Így például a 3a vegyületet ecetsavanhidriddel acilezve (II) általános képletű 2',4'',11-O,10-N-tetraacetyl-9(E)-acetoximot kapunk, ahol

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol

$\text{R}_7$  jelentése  $\text{COCH}_3$ ;

$\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_4$  jelentése H;

R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> jelentése azonosan COCH<sub>3</sub>;

Y jelentése O; és

Z jelentése

CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub>, ahol

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése azonosan COCH<sub>3</sub>

(3c vegyület), amelyet kívánt esetben szolvilizálunk, előnyösen metanolizálunk, ily módon (II) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben

X jelentése NOR<sub>7</sub>, ahol

R<sub>7</sub> jelentése H;

R<sub>3</sub> jelentése CH<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> és R<sub>5</sub> jelentése azonosan H;

R<sub>6</sub> jelentése COCH<sub>3</sub>;

Y jelentése O; és

Z jelentése

CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub>, ahol

R<sub>8</sub> és R<sub>9</sub> jelentése azonosan COCH<sub>3</sub>

(3d vegyület). A 3a és 3b vegyületet savkloriddal reagáltatva a reakció szempontjából inert oldószerben, szerves vagy szerves bázis jelenlétében, 0 és 25 °C közötti hőmérsékleten, mono- és diszubsztituált acilszármazékokat kapunk, amelyeket kívánt esetben szilikagélen, oszlopkromatográfiásan szétválasztunk, 85/15 arányú CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH oldószerrendszer alkalmazásával. Előnyösen a 3a vegyületet tozil-kloriddal reagáltatva NaHCO<sub>3</sub> jelenlétében, acetonban, legfeljebb 3 óra alatt, (II) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben

X jelentése NOR<sub>7</sub>, ahol

R<sub>7</sub> jelentése tozilcsoport;

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ;

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H;

Y jelentése O; és

Z jelentése

$CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol

$R_8$  jelentése H, és

$R_9$  jelentése tozilcsoport,

(3e vegyület), vagy ahol

X jelentése  $NOR_7$ , ahol

$R_7$  jelentése H;

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ;

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H;

Y jelentése O; és

Z jelentése

$CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol

$R_8$  jelentése H, és

$R_9$  jelentése tozilcsoport,

(3f vegyület).

Kívánt esetben a 3a és 3b vegyületet bázissal kezeljük a belső amin acilezésének körülményei között, majd kívánt esetben katalitikusan redukáljuk. A fenti primer aminok belső acilezési reakcióját szobahőmérsékleten játszadjuk le, szerves vagy szerves bázis, előnyösen ammónium-hidroxid, kálium- vagy nátrium-hidroxid vagy trietil-amin jelenlétében, amikor a C-1 acil-oxi-csoport molekulán belül az oxigénatomról a terminális aminocsoportra megy át, ily módon végbemegy a C-10/C-15 nyugati molekula-fragmens inverziója, és (II) általános képletű C-1 amidok keletkeznek, ahol

- X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$  jelentése H;
- $\text{R}_3$  és  $\text{R}_4$  jelentése egymástól eltérően H vagy  $\text{CH}_3$ ;
- $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H;
- Y jelentése NH; és
- Z jelentése  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan H

(2. reakcióvázlat 4a és 4b vegyület), amelyet kívánt esetben N- és/vagy O-acilezünk egy savanhidriddel vagy savkloriddal, vagy kívánt esetben katalitikusan redukálunk.

A 4a és 4b vegyületek N- és/vagy O-acilezése savanhidriddel az A) eljárás szerint 2',4''-O-diacil-1N-(2,4-O-diacil)-9(E)-acil-oximot eredményez. Így például a 4a vegyületet ecetsavanhidriddel piridinben, szobahőmérsékleten, legfeljebb 4 nap alatt acilezve (II) általános képletű vegyületet kapunk, ahol

- X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$  jelentése  $\text{COCH}_3$ ;
- $\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;
- $\text{R}_4$  jelentése H;
- $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan  $\text{COCH}_3$ ;
- Y jelentése NH; és
- Z jelentése  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan  $\text{COCH}_3$

(4c vegyület). Kívánt esetben a 4c vegyületet szolvilizáljuk, előnyösen metanolizáljuk, amikor is a 2'-helyzet vagy a 2'- és 9-

oxim-észter-csoport dezacilezése végbemegy, és ennek eredményeként (II) általános képletű vegyületet kapunk, amelyben

X            jelentése NOR<sub>7</sub>, ahol  
                  R<sub>7</sub> jelentése COCH<sub>3</sub>;  
 R<sub>3</sub>            jelentése CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>4</sub>            jelentése H;  
 R<sub>5</sub>            jelentése H;  
 R<sub>6</sub>            jelentése COCH<sub>3</sub>;  
 Y             jelentése NH; és  
 Z             jelentése  
                  CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ahol  
                  R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub>    jelentése azonosan COCH<sub>3</sub>

(4d vegyület), vagy amelyben

X            jelentése NOR<sub>7</sub>, ahol  
                  R<sub>7</sub> jelentése H;  
 R<sub>3</sub>            jelentése CH<sub>3</sub>;  
 R<sub>4</sub>            jelentése H;  
 R<sub>5</sub>            jelentése H;  
 R<sub>6</sub>            jelentése COCH<sub>3</sub>;  
 Y             jelentése NH; és  
 Z             jelentése  
                  CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ahol  
                  R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub>    jelentése azonosan COCH<sub>3</sub>

(4e vegyület). A 3e és 3f tozilszármazékokkal analóg módon monoszubsztituált acilszármazékokat is kapunk a savkloridokkal végzett reakciók termékeként. Előnyösen a 4a vegyületet tozil-kloriddal reagáltatva acetonban, NaHCO<sub>3</sub> jelenlétében, szoba-

hőmérsékleten, legfeljebb 12 óra alatt (II) általános képletű tozilszármazékot kapunk, amelyben

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol

$\text{R}_7$  jelentése tozilcsoport;

$\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése H;

Y jelentése NH; és

Z jelentése

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol

$\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan H

(4f vegyület).

A fent említett oximok (4a, 4b, 7a és 7b vegyület) katalitikus redukcióját a reakció szempontjából inert oldószerben, nemesfém katalizátor vagy annak oxidja jelenlétében, szobahőmérsékleten,  $5 \times 10^5$  -  $7 \times 10^6$  Pa hidrogénnyomáson, 10 óra - 3 nap alatt játszadjuk le. Előnyösen a redukciót jégecetben hajtjuk végre platina(IV)oxid-katalizátor alkalmazásával 10 óra alatt,  $7 \times 10^6$  Pa hidrogénnyomáson, majd a terméket szokásos gradiens-extrakciós eljárással izoláljuk (pH 5,5, 9,0 és 10,5) klórozott szénhidrogénekkel, előnyösen kloroformmal, majd az egyesített szerves extraktumokat (pH 10,5) bepároljuk. A kapott (I) általános képletű aminokat, amelyekben

$\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése azonosan H;

$\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$  és

$\text{R}_4$  jelentése H, vagy

$\text{R}_3$  jelentése H és

$\text{R}_4$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

Y jelentése O vagy NH; és

Z jelentése  $\text{CH}_3$  vagy



(2. reakcióvázlat, 5a, 5b, 8a és 8b vegyület), kívánt esetben redukzív N-alkilezésnek vetjük alá. Előnyösen redukzív N-metilézést végzünk 1-4 ekvivalens formaldehiddel (37%-os), azonos vagy kétszeres mennyiségű hangyasav (98-100%-os) jelenlétében, a reakció szempontjából inert oldószerben, például halogénezett szénhidrogénben, előnyösen kloroformban, a reakcióelegy forráspontjának hőmérsékletén, 2-20 óra alatt, az alkalmazott aldehid vagy sav mennyiségétől függően. A kapott terméket szokásos grádiens-extrakciós eljárással (pH 5,0 és 9,5) izoláljuk, majd a pH 9,5 értéken kapott, egyesített szerves extraktumokat bepároljuk, és kívánt esetben szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk 6/1/0,1 arányú  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ /tömény  $\text{NH}_4\text{OH}$  rendszer alkalmazásával. (I) általános képletű dimetil-amino-származékokat kapunk, a képletben

$\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése azonosan  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$  és

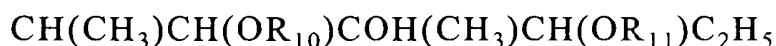
$\text{R}_4$  jelentése H, vagy

$\text{R}_3$  jelentése H és

$\text{R}_4$  jelentése  $\text{CH}_3$ ;

Y jelentése O vagy NH; és

Z jelentése  $\text{CH}_3$  vagy



(2. reakcióvázlat, 6a, 6b, 9a és 9b vegyület).

A találmány tárgyát képezik a gyógyászatilag elfogadható addíciós sók is, amelyeket úgy állítunk elő, hogy az (I) vagy (II) általános képletű szekoszámazékokat legalább ekvimoláris

mennyiségű megfelelő szervesen vagy szerves savval, például sósavval, hidrogén-jodiddal, kénsavval, foszforsavval, ecetsavval, propionsavval, trifluor-ecetsavval, maleinsavval, citromsavval, sztearinsavval, borostyánkőssavval, etil-borostyánkőssavval, metánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, p-toluolszulfonsavval, lauril-szulfonsavval, stb. reagáltatjuk a reakció szempontjából inert oldószerben. Az addíciós sókat szűréssel izoláljuk, ha azok a reakció szempontjából inert oldószerben oldhatatlanok, vagy egy nem-oldószerrel kicsapjuk, vagy az oldószert elpárologtatjuk, leggyakrabban liofilizációs eljárással.

A fenti lépések szerinti reakciók végrehajtásával végbemegy az eritromicin A-6,9-imino-éter 15-tagú azalaktan gyűrűjének felnyílása, amelynek eredményeként különböző, nagyon reaktív terminális funkciós csoportokkal rendelkező szekoszarmazékokat kapunk, ami lehetővé teszi a módosított makrociklusos aglikonnal rendelkező új makrolidok vagy azalidok egész szériájának előállítását is. Azoknál a vegyületeknél, amelyekben a molekula „nyugati” része inverz (4, 5 és 6), a 2,3,4-trihidroxi-1,3-dimetil-hexil-csoport képviseli az eritromicin A-6,9-imino-éter C-10/C-15 fragmensét, ezeknél, a spektroszkópikus adatok ismertetésénél az egyszerűség kedvéért megtartottuk a szénatomok helyzetének jelölését úgy, ahogy azok a fragmens inverziója előtt voltak. Ezeket a jelöléseket az 1. és 2. reakcióvázlatokon szemléltetjük.

A találmányt közelebbről - a korlátozás szándéka nélkül - az alábbi példákkal kívánjuk ismertetni.

1. példa

**9-Dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (3a vegyület)**

**A) eljárás**

36,0 g (0,049 mol) eritromicin A-6,9-imino-éter (1 vegyület) 750 ml vízmentes metanollal készült oldatához 18 g (0,259 mol) hidroxil-amin-hidrokloridot és 6,8 g (0,0642 mol) nátrium-karbonátot adunk, majd a reakcióelegyet 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A szuszpenziót vákuumban bepároljuk, és a kapott szilárd maradékhoz 240 ml vizet és 240 ml diklór-metánt (pH 6,8) adunk. A pH-t 20 vegyes%-os nátrium-hidroxid-oldattal 10-re állítjuk, és a vizes fázist ismételten extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk, és a kapott terméket nagyvákuumban, 40 °C-on 6 órán keresztül szárítjuk. 34,3 g (91%) TLC szerint homogén anyagot (3a) kapunk.

IR-spektrum (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3425, 2970, 1720, 1690, 1580, 1455, 1380, 1300, 1260, 1165, 1050;

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,98 (H-1''), 4,78 (H-13), 4,45 (H-1'), 4,60 (H-3), 3,90 (H-5), 3,49 (H-11), 3,28 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,05 (H-10), 2,92 (H-8), 2,84 (H-2), 2,28 ([3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,08 (H-7a), 1,88 (H-7b), 1,87 (H-14a), 1,82 (H-4), 1,51 (H-14b), 0,87 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175,5 (C-1), 161,1 (C-9), 103,1 (C-1'), 95,0 (C-1''), 88,5 (C-6), 81,9 (C-5), 78,1 (C-13), 76,7 (C-3), 73,5 (C-12), 72,5 (C-11), 48,7 (3''-

-OCH<sub>3</sub>), 46,7 (C-10), 43,4 (C-2), 39,8 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 39,7 (C-4), 31,9 (C-8), 21,3 (C-14), 10,6 (C-15);

FAB (MH<sup>+</sup>): 764,4.

### **B) eljárás**

36,0 g (0,049 mol) eritromicin A-6,9-imino-éter (1 vegyület) 100 ml piridinnel készült oldatához 18 g (0,259 mol) hidroxilamin-hidrokloridot adunk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 3 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyhez 400 ml vizet és 140 ml diklór-metánt adunk, és a terméket grádiens-extrakcióval izoláljuk pH 7,0 és 10,0 értéknél. A pH 10,0 értéknél kapott, egyesített szerves extraktumokat bepárolva 25,0 g (66,4%) 3a vegyületet kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói azonosak az A) eljárással kapott termékével.

### 2. példa

#### **2',4'',11-O,10-N-Tetraacetil-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-acetoxim (3c vegyület)**

1,0 g (0,0013 mol) 3a vegyület 40 ml piridinnel készült oldatához 4 ml ecetsavanhidridet adunk, majd a reakcióelegyet 7 napon keresztül szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az acetilezés lejátszódása után (TLC) az elegyet 200 ml jeges vízbe öntjük, és kloroformmal pH 9,0 értéken extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vákuumban bepárolva 1,3 g nyersterméket kapunk, amelyből dietil-éter/petroléter elegyből végzett ismételt kicsapás után 1,13 g TLC szerint homogén 3c terméket kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,15 (CONH), 4,97 (H-13), 4,81 (H-2'), 4,78 (H-1''), 4,69 (H-4''), 4,67 (H-11), 4,48 (H-10), 4,59 (H-1'), 4,11 (H-3), 3,79 (H-5), 3,30 (H-

-3''-OCH<sub>3</sub>), 3,14 (H-8), 2,75 (H-2), 2,27 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,16, 2,13, 2,12, 2,05 és 1,96 (COCH<sub>3</sub>), 1,90 (H-4), 1,52 (H-14), 0,90 (H-15).

3. példa

**4'',11-0,10-N-Triacetil-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (3d vegyület)**

0,5 g (0,0005 mol) pentaacetát (3c vegyület) 20 ml metanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 3 órán keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a kapott nyersterméket szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 90/9/1,5 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid rendszerrel végezzük. 0,250 g 4'',11-O,10-N-triacetátot (3d) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói az alábbiak:

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,31 (CONH), 4,95 (H-13), 4,85 (H-1''), 4,67 (H-4''), 4,65 (H-11), 4,49 (H-10), 4,49 (H-1'), 4,21 (H-3), 3,79 (H-5), 3,29 (H-3''-OCH<sub>3</sub>), 3,28 (H-2'), 3,02 (H-8), 2,78 (H-2), 2,30 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,17, 2,13 és 1,96 (COCH<sub>3</sub>), 2,07 (H-7a), 2,02 (H-4), 1,85 (H-14a), 1,49 (H-14b), 0,88 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175,0 (C-1), 172,0, 170,7 és 169,3 (COCH<sub>3</sub>), 162,1 (C-9), 103,5 (C-1'), 95,5 (C-1''), 89,6 (C-6), 81,2 (C-5), 78,3 (C-11), 78,1 (C-3), 76,8 (C-13), 74,9 (C-12), 49,3 (3''-OCH<sub>3</sub>), 45,0 (C-10), 42,5 (C-2), 40,1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 39,5 (C-7), 38,4 (C-4), 32,7 (C-8), 23,1, 20,6 és 20,6 (COCH<sub>3</sub>), 21,9 (C-14), 10,7 (C-15).

4. példa

**9-O,10N-Ditozil-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (3e vegyület) és**

**10-N-Tozil-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (3f vegyület)**

2,0 g (0,0026 mol) 1. példa szerinti előállított 3a vegyületet 70 ml acetonban szuszpendálunk, és 0-5 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyhez egyidejűleg, cseppenként, keverés közben, 30 perc alatt hozzáadjuk 1,34 g (0,007 mol) tozil-klorid 30 ml acetonnal készült oldatát és 0,6 g (0,007 mol) nátrium-hidrogén-karbonát 95 ml vízzel készült oldatát. A reakciósuszpenziót szobahőmérsékleten 3 órán keresztül tovább keverjük, majd az acetont vákuumban elpárologatjuk, és a vizes maradékot kloroformmal pH 5,0 értéken extraháljuk. Víztmentes kálium-karbonát feletti szárítás és a kloroform elpárologtatása után 2,58 g termékelegyet kapunk (3e és 3f vegyület). 1,8 g nyersterméket szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítunk, az eluálást 85/15 arányú diklór-metán/metanol eleggyel végezzük. 0,250 g TLC szerint tiszta (kloroform/metanol = 7:3) 3e vegyületet ( $R_f = 0,63$ ) és 1,1 g 3f vegyületet ( $R_f = 0,43$ ) kapunk.

3e vegyület:

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3460, 2975, 2940, 1730, 1660, 1600, 1455, 1370, 1190, 1180, 1160, 1090, 1050, 1000, 975, 855, 815, 665;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,80 (p-Ph), 7,30 (p-Ph), 4,81 (H-13), 4,78 (H-1''), 4,48 (H-1'), 4,26 (H-3), 3,96 (H-5''), 3,76 (H-5), 3,68 (H-5'), 3,60 (H-11), 3,50 (H-10),

3,41 (H-2'), 3,23 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,09 (H-8), 3,03 (H-4''), 2,94 (H-2), 2,54 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,43 (p-Ph-CH<sub>3</sub>), 2,41 (p-Ph-CH<sub>3</sub>), 2,24 (H-7a), 2,09 (H-7b), 1,91 (H-4), 1,83 (H-4'a), 1,68 (H-14a), 1,52 (H-2''b), 1,41 (H-14b), 1,49 (6-CH<sub>3</sub>), 0,89 (H-15).

3f vegyület:

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,43 (p-Ph), 7,14 (SO<sub>2</sub>NH), 4,91 (H-13), 4,78 (H-1''), 4,60 (H-1'), 4,36 (H-3), 4,00 (H-5''), 3,82 (H-5), 3,73 (H-10), 3,68 (H-5'), 3,64 (H-11), 3,41 (H-2'), 3,28 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,08 (H-8), 3,00 (H-4''), 2,79 (H-2), 2,39 (p-Ph-CH<sub>3</sub>), 2,24 (H-2''a), 1,73 (H-14a), 1,52 (6-CH<sub>3</sub>), 0,85 (H-15).

### 5. példa

#### **6-Dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A (2a vegyület)**

##### **A) eljárás**

10,0 g (0,014 mol) eritromicin A-6,9-imino-éter (1) 60 ml jégecettel készült oldatát szobahőmérsékleten 3 napon keresztül állni hagyjuk. Az oldószert vákuumban elpárologatjuk, és az olajos maradékhoz 100 ml vizet adunk, majd a reakcióelegyet kloroformmal pH 5,5, 6,5 és 8,3 értéken extraháljuk. A pH 8,3 értéken kapott, egyesített szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk, és a kapott terméket nagyvákuumban, 40 °C-on 6 órán keresztül szárítjuk. 8,2 g (80,0%) TLC szerint homogén terméket (2a) kapunk.

IR-spektrum (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 1740 (C-1, lakton) és 1710 (C-9, lakton);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,77 (H-1''), 5,00 (H-13), 4,39 (H-1'), 4,18 (H-3), 3,74 (H-5), 3,35 (H-11), 3,29 (H-3''- $\text{OCH}_3$ ), 3,16 (H-10), 2,76 (H-8), 2,72 (H-2), 2,29 [ $3'$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2,22 (H-7a), 2,10 (H-7b), 2,00 (H-4), 1,85 (H-14a), 1,55 (H-14b), 0,88 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,6 (C-1), 176,1 (C-9), 103,9 (C-1'), 95,7 (C-1''), 86,1 (C-6), 81,2 (C-5), 78,8 (C-13), 77,9 (C-3), 75,7 (C-11), 74,5 (C-12), 49,5 ( $3''$ - $\text{OCH}_3$ ), 47,9 (C-10), 43,2 (C-2), 40,4 [ $3'$ - $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 39,7 (C-4), 38,0 (C-7), 34,1 (C-8), 22,2 (C-14), 11,6 (C-15);

EI-MS ( $\text{M}^+$ ) 748.

### **B) eljárás**

2,0 g (0,0026 mol) 3a vegyület 30 ml metanollal készült oldatát 1 n sósavoldattal pH 3,0 értékre savanyítjuk, majd szobahőmérsékleten 10 napon keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegy pH-ját 7-re állítjuk 10%-os nátrium-hidroxid-oldattal, a metanolt vákuumban elpárologtatjuk, és a vizes maradékhoz kloroformot adunk, majd pH 5,5, 6,5 és 8,3 értéken extraháljuk. A pH 8,3 értéken kapott egyesített szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. 2a vegyületet kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói azonosak az A) eljárással kapott termékével.

### 6. példa

#### **2',4''-11,O,10-N-Tetraacetyl-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A (2b vegyület)**

3,4 g (0,0045 mol) 2a vegyület 45 ml piridinnel készült oldatához 12 ml ecetsavanhidridet adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 7 napon keresztül állni hagyjuk. Az acetilezési

reakció befejeződése után (TLC) a reakcióelegyet 200 ml jégre öntjük, és kloroformmal pH 9,0 értéken extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel mossuk, vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket nagy vákuumban, 40 °C-on 6 órán keresztül szárítjuk. 4,10 g (98,0%) kromatográfiásan homogén terméket (2b) kapunk.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C-1, lakton) és 1720 (C-6, lakton), 1720 és 1240 (C=O, észter), 1655 (C=O, amid);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,35 (CONH), 4,99 (H-13), 4,79 (H-1''), 4,79 (H-2'), 4,68 (H-11), 4,62 (H-1'), 4,44 (H-10), 4,14 (H-3), 3,76 (H-5), 3,32 (H-3''-OCH<sub>3</sub>), 2,74 (H-8), 2,65 (H-2), 2,28 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,10, 2,06, 2,03 és 1,92 (COCH<sub>3</sub>), 2,08 (H-7a), 1,96 (H-7b), 1,90 (H-4), 1,81 (H-14a), 1,60 (H-14b), 0,86 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,3 (C-1), 174,7 (C-9), 171,9, 170,5, 169,9 és 169,2 (COCH<sub>3</sub>);

EI-MS ( $\text{M}^+$ ) 916.

### 7. példa

#### **4'',11-O,10-N-Triacetil-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A (2c vegyület)**

1,5 g (0,0016 mol) 2b vegyület 40 ml metanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 3 napon keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a kapott olajos maradékot 50 ml diklór-metánban oldjuk, majd 100 ml vizet adunk hozzá (pH 6,6), és a reakcióelegy pH-ját 10 vegyes%-os nátrium-hidroxid-oldattal 9,0-ra állítjuk. A fázisokat szétválasztjuk, és a vizes fázist kétszer extraháljuk diklór-metánnal. Az egyesít-

tett szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. 1,35 g nyersterméket kapunk, amelyet szilikagélen, oszlopkromatográfián tisztítunk, az eluálást 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid eleggyel végezzük. TLC szerint homogén triacetátot (2c) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói az alábbiak:

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,39 (CONH), 4,99 (H-13), 4,79 (H-1''), 4,68 (H-4''), 4,66 (H-11), 4,48 (H-1'), 4,46 (H-10), 4,21 (H-3), 3,76 (H-5), 3,30 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,23 (H-2'), 2,75 (H-8), 2,70 (H-2), 2,29 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,26 (H-7a), 2,16, 2,12 és 1,96 (COCH<sub>3</sub>), 2,02 (H-7b), 1,94 (H-4), 1,83 (H-14a), 1,56 (H-14b), 0,86 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,2 (C-1), 174,7 (C-9), 171,7, 170,3 és 169,0 (COCH<sub>3</sub>), 102,9 (C-1'), 94,9 (C-1''), 85,6 (C-6), 80,5 (C-5), 78,3 (C-3), 78,2 (C-11), 76,7 (C-13), 74,7 (C-12), 49,2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 45,1 (C-10), 42,4 (C-2), 40,0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 39,3 (C-4), 37,3 (C-7), 33,9 (C-8), 21,9 (C-14), 21,1, 20,9 és 20,6 (COCH<sub>3</sub>), 10,7 (C-15).

### 8. példa

#### **10-N-(4-Bróm-benzoil)-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-10-amino-9,10-szekoeritromicin A (2d vegyület)**

10 g (0,013 mol) 2a vegyület 60 ml dietil-éterrel és 8,0 g (0,095 mol) nátrium-hidrogén-karbonáttal készült oldatához részletekben, cseppenként, 0-5 °C-on, keverés közben, 1 óra alatt 4,0 g (0,018 mol) 4-bróm-benzoil-kloridot adunk 20 ml dietil-éterben oldva. A reakcióelegyet a fenti hőmérsékleten 2 órán keresztül tovább keverjük, majd az oldószert vákuumban elpáro-

logtatjuk, ezután 70 ml kloroformot és 50 ml vizet adunk a kapott szilárd maradékhoz, majd pH 8,5 értéken extraháljuk. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a kapott 5,0 g szilárd maradékot szilikagélen, oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 90/9/1,5 arányú diklór-metán/metanol/tömény ammónium-hidroxioldat eleggyel végezzük. TLC szerint homogén 4-bróm-benzoátot (2d) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandóit alább ismertetjük.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1740 (C-1, lakton) 1710 (C-9, lakton), 1640 és 1500 (C-10, amid), 1580 (Ph);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,60 (Ph), 7,05 (CONH), 4,91 (H-13), 4,70 (H-1''), 4,35 (H-1'), 4,37 (H-10), 4,21 (H-3), 3,70 (H-5), 3,67 (H-11), 3,27 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,15 (H-2'), 2,91 (H-4''), 2,73 (H-8), 2,71 (H-2), 2,26 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,21 (H-7a), 2,10 (H-7b), 1,94 (H-4), 1,86 (H-14a), 1,57 (H-14b), 0,89 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 179,6 (C-1), 176,7 (C-9), 165,4 (CONH), 133,8, 131,6, 128,9 és 125,8 (Ph), 104,0 (C-1'), 95,0 (C-1''), 86,4 (C-6), 81,7 (C-5), 79,9 (C-3), 75,6 (C-13), 73,4 (C-11), 74,6 (C-12), 49,4 (3''-OCH<sub>3</sub>), 47,3 (C-10), 43,2 (C-2), 40,0 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 40,0 (C-4), 37,8 (C-7), 34,2 (C-8), 22,5 (C-14), 11,2 (C-15);

EI-MS ( $\text{M}^+$ ) 931.

9. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxil-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-  
-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (4a ve-  
gyület)**

31 g (0,041 mol) 1. példa szerint előállított 3a vegyületet 80 ml 1/1 arányú diklór-metán/metanol elegyben oldunk, hozzáadunk 350 ml tömény ammónium-hidroxid-oldatot, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 6 órán keresztül keverjük. Az oldatot egy éjszakán keresztül állni hagyjuk, majd vákuumban bepároljuk, és a kapott szilárd maradékot diklór-metánban szuszpendáljuk, szűrjük, és a szűrletet szárazra pároljuk. 29,5 g (95%) TLC (kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid = 6/1/0,1) szerint homogén terméket (4a) kapunk.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3420, 2980, 1690, 1650, 1530, 1455, 1380, 1260, 1175, 1050;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,53 (CONH), 4,93 (H-1''), 4,45 (H-1'), 4,20 (H-3), 4,11 (H-10), 3,79 (H-11), 3,66 (H-5), 3,39 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,22 (H-13), 3,04 (H-8), 2,53 (H-2), 2,29 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,10 (H-7a), 1,97 (H-4), 1,79 (H-7b), 1,59 (H-14a), 1,33 (H-14b), 1,04 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174,4 (C-1), 162,0 (C-9), 105,6 (C-1'), 96,2 (C-1''), 90,3 (C-6), 86,3 (C-5), 83,0 (C-13), 79,8 (C-3), 75,1 (C-11), 74,9 (C-12), 49,3 (3''-OCH<sub>3</sub>), 48,6 (C-10), 42,8 (C-2), 41,0 (C-7), 39,8 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 38,6 (C-4), 32,9 (C-8), 24,8 (C-14), 11,5 (C-15);

FAB ( $\text{MH}^+$ ) 764,4.

10. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-  
-epoxi-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim  
(4a vegyület) és**

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-  
-epoxi-8(S)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim  
(4b vegyület)**

30 g (0,041 mol) eritromicin A-6,9-imino-étert (1) 600 ml metanolban oldunk, hozzáadunk 5,6 g (0,053 mol) nátrium-karbonátot, és a reakcióelegyet keverés közben visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, amíg a kiindulási imino-éter elfogy (8 óra). A reakciószuszpenziót vákuumban bepároljuk, hozzáadunk 130 ml diklór-metánt és 130 ml vizet (pH 11,1), majd pH 8 értéken extraháljuk. Az egyesített, szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, és bepároljuk, 28 g szilárd maradvékot kapunk. A csapadékot 600 ml metanolban oldjuk, hozzáadunk 14 g hidroxil-amin-hidrokloridot és 5,1 g nátrium-karbonátot, majd keverés közben 3 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet szárazra pároljuk, hozzáadunk 150 ml diklór-metánt és 300 ml vizet (pH 6,6), és grádiens-extrakcióval pH 8 és 10 értéken extraháljuk. A pH 10 értéken kapott, egyesített szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, és bepároljuk, így 15,6 g csapadékot kapunk. A csapadékot 40 ml 1/1 arányú metanol/diklór-metán és 170 ml tömény ammónium-hidroxid-oldat elegyében oldjuk, és szobahőmérsékleten 12 órán keresztül keverjük. A reakcióele-

gyet szárazra pároljuk, és a kapott termékelegyet szilikagélen, oszlopkromatográfiásan elválasztjuk. 2,2 g nyerstermékből 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid-oldat rendszer alkalmazásával 1,08 g kromatográfiásan homogén 4a terméket ( $R_f = 0,38$ ) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói azonosak a 9. példa szerint előállított termékével, valamint 0,8 g 4b vegyületet kapunk ( $R_f = 0,26$ ), amelynek fizikai-kémiai állandói az alábbiak.

4b vegyület:

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3340, 2975, 1685, 1650, 1530, 1450, 1380, 1280, 1240, 1160, 1040;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,30 (CONH), 4,88 (H-1''), 4,35 (H-1'), 4,23 (H-3), 4,15 (H-10), 3,82 (H-11), 3,60 (H-5), 3,29 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,26 (H-13), 3,14 (H-8), 2,78 (H-7a), 2,52 (H-2), 2,29 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,06 (H-4), 1,61 (H-14a), 1,51 (H-7b), 1,37 (H-14b), 1,04 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,9 (C-1), 162,7 (C-9), 104,6 (C-1'), 95,4 (C-1''), 90,7 (C-6), 84,3 (C-5), 81,6 (C-13), 78,5 (C-3), 74,5 (C-11), 74,4 (C-12), 48,8 (3''-OCH<sub>3</sub>), 47,4 (C-10), 42,7 (C-2), 42,0 (C-7), 39,4 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 38,7 (C-4), 33,8 (C-8), 24,1 (C-14), 11,0 (C-15);

FAB ( $\text{MH}^+$ ) 764,5.

11. példa

**2',4''-O-Diacetil-1-[N-(2,4-O-diacetil-3-hidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-acetoxim (4c vegyület)**

1,0 g (0,0013 mol) 9. példa szerint előállított 4a vegyület 40 ml piridinnel készült oldatához 4 ml ecetsavanhidridet adunk, és a reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 10 napon keresztül állni hagyjuk. A reakcióelegyet 200 ml jeges vízbe öntjük (pH 4,8), 20%-os nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk, majd kloroformmal pH 9 értéken extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. 1,25 g (98%) pentaacetátot (4c) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói az alábbiak.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,61 (CONH), 4,94 (H-13), 4,82 (H-1''), 4,80 (H-2'), 4,69 (H-4''), 4,58 (H-1'), 4,58 (H-10), 4,55 (H-11), 4,04 (H-3), 3,79 (H-5), 3,32 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,13 (H-8), 2,59 (H-2), 2,27 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,15, 2,12, 2,12, 2,06 és 2,01 (COCH<sub>3</sub>), 2,07 (H-7a), 2,03 (H-4), 2,03 (H-7b), 1,82 (H-14a), 1,55 (H-14b), 0,90 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,4 (C-1), 171,8, 170,6, 170,2, 169,8 és 168,8 (COCH<sub>3</sub>), 167,2 (C-9), 100,6 (C-1'), 95,5 (C-1''), 91,7 (C-6), 79,6 (C-3), 79,8 (C-5), 78,6 (C-11), 75,7 (C-13), 74,7 (C-12), 49,3 (3''-OCH<sub>3</sub>), 45,1 (C-10), 42,6 (C-2), 40,2 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 38,8 (C-7), 36,7 (C-4), 33,5 (C-8), 21,6 (C-14), 20,9, 20,5, 20,5, 20,4 és 19,4 (COCH<sub>3</sub>), 10,5 (C-15).

12. példa

**4''-O-Acetil-1-[N-(2,4-O-Diacetil-3-hidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-acetoxim (4d vegyület) és**

**4''-O-Acetil-1-[N-(2,4-O-Diacetil-3-hidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-oxim (4e vegyület)**

0,5 g (0,0005 mol) 11. példa szerinti 4c vegyület 20 ml metanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 3 napon keresztül keverjük. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk és a kapott elegyet szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid-oldat oldószerrendszerrel végezzük. Az R<sub>f</sub> 0,47, illetve R<sub>f</sub> 0,34 értékű kromatográfiásan homogén frakciók bepárlása után 0,213 g tetraacetátot (4d), illetve 0,151 g triacetátot (4e) kapunk, amelyek fizikai-kémiai állandói az alábbiak.

4d vegyület:

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,38 (CONH), 4,94 (H-13), 4,83 (H-1''), 4,66 (H-4''), 4,62 (H-11), 4,55 (H-10), 4,44 (H-1'), 4,10 (H-3), 3,80 (H-5), 3,32 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,35 (H-2'), 3,18 (H-8), 2,76 (H-2), 2,30 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,07 (H-7a), 2,13, 2,10, 2,09 és 2,03 (COCH<sub>3</sub>), 1,90 (H-7b), 1,96 (H-4), 1,84 (H-14a), 1,53 (H-14b), 0,90 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,4 (C-1), 171,1, 170,7, 170,4 és 168,4 (COCH<sub>3</sub>), 167,2 (C-9), 105,2 (C-1'), 96,9 (C-1''), 92,9 (C-6), 84,5 (C-5), 81,3 (C-3), 78,5 (C-11),

75,9 (C-13), 75,0 (C-12), 49,4 (3''-OCH<sub>3</sub>), 44,6 (C-10), 41,1 (C-2), 40,1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 40,8 (C-7), 38,0 (C-4), 33,8 (C-8), 21,7 (C-14), 20,7, 20,5, 20,4 és 19,2 (COCH<sub>3</sub>), 10,5 (C-15).

4e vegyület:

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,24 (CONH), 4,88 (H-13), 4,81 (H-1''), 4,68 (H-4''), 4,62 (H-11), 4,50 (H-10), 4,45 (H-1'), 4,07 (H-3), 3,75 (H-5), 3,34 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,26 (H-2'), 2,98 (H-8), 2,56 (H-2), 2,30 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,09 (H-7a), 2,14, 2,09 és 2,03 (COCH<sub>3</sub>), 1,92 (H-7b), 1,89 (H-4), 1,83 (H-14a), 1,51 (H-14b), 0,89 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,6 (C-1), 171,1, 170,8, 170,8 (COCH<sub>3</sub>), 162,5 (C-9), 104,2 (C-1'), 96,4 (C-1''), 90,4 (C-6), 83,9 (C-5), 79,6 (C-3), 78,7 (C-11), 76,1 (C-13), 75,1 (C-12), 49,5 (3''-OCH<sub>3</sub>), 44,7 (C-10), 43,7 (C-2), 40,1 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 40,4 (C-7), 39,3 (C-4), 32,5 (C-8), 21,8 (C-14), 20,7, 20,7 és 20,6 (COCH<sub>3</sub>), 10,7 (C-15).

### 13. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-  
-8(R)-metil-9,10-szekoeritromicin A-9(E)-toziloxim  
(4f vegyület)**

0,5 g (0,0007 mol) 9. példa szerinti 4a vegyületet 10 ml acetonban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 0-5 °C-ra hűtjük. A reakcióelegyhez keverés közben, 30 perc alatt, cseppenként, egyidejűleg hozzáadjuk 0,486 g (0,0026 mol) tozil-klorid 10 ml acetonnal készült oldatát, és 0,425 g (0,0051 mol) nátrium-hidrogén-karbonát 25 ml vízzel készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 12 órán keresztül tovább keverjük, majd az

acetont vákuumban elpárologtatjuk, és a vizes maradékhoz 30 ml kloroformot adunk, majd grádiens-extrakcióval pH 5,0 és 8,0 értéken extraháljuk. A pH 5,0 értékű, egyesített szerves extraktumok bepárlásával 0,320 g nyersterméket (4f vegyületet) kapunk. A terméket szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, az eluálást 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxioldat eleggyel végezzük. 0,260 g TLC szerint homogén terméket (4f) kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,80 (CONH), 7,62 (Ph), 3,21 (H-13), 4,96 (H-1''), 4,41 (H-1'), 4,17 (H-3), 4,11 (H-10), 3,79 (H-11), 3,58 (H-5), 3,39 (H-2'), 3,25 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,10 (H-8), 2,94 (H-4''), 2,55 (H-2), 2,29 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,08 (H-7a), 1,86 (H-4), 1,64 (H-7b), 1,56 (H-14a), 1,43 (H-14b), 1,05 (H-15).

#### 14. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-9-dihidro-9a-amino-  
-8(R)-metil-9a-homoeritromicin A (5a vegyület)**

6,0 g (0,008 mol) 9. példa szerinti nyersterméket (4a vegyületet) 60 ml jégcetben oldunk, hozzáadunk 2,0 g 83% platinát tartalmazó platina-dioxidot, majd  $7 \times 10^6$  Pa H<sub>2</sub> nyomáson, keverés közben, 10 órán keresztül hidrogénezzük. A reakciósuszpenziót szűrjük, a szűrletet vákuumban bepároljuk, a maradékhoz 100 ml vizet, és 60 ml kloroformot adunk, majd ezt követően grádiens-extrakcióval pH 5,5, 9,0 és 10,5 értéken extraháljuk. A pH 10,5 értéken kapott, egyesített kloroformos extraktumokat vákuumban bepároljuk. 4,3 g (73%) TLC szerint homogén

terméket (5a) kapunk, amelynek fizikai-kémiai állandói az alábbiak.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2975, 1650, 1535, 1450, 1375, 1165, 1040;

$^1\text{H}$ -NMR-spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,52 (CONH), 4,94 (H-1''), 4,37 (H-1'), 4,26 (H-3), 4,17 (H-10), 3,76 (H-11), 3,41 (H-5), 3,28 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,17 (H-13), 2,62 (H-9a), 2,52 (H-2), 2,27 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,20 (H-7a), 2,01 (H-4), 1,85 (H-8), 1,55 (H-14a), 1,34 (H-7b), 1,34 (H-14b), 1,05 (H-15);

$^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174,1 (C-1), 106,7 (C-1'), 96,0 (C-1''), 92,3 (C-5), 83,8 (C-13), 79,7 (C-3), 75,1 (C-12), 74,8 (C-11), 74,6 (C-6), 49,3 (3''-OCH<sub>3</sub>), 49,2 (C-10), 49,1 (C-9), 42,8 (C-7), 41,6 (C-2), 39,6 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 37,5 (C-4), 31,0 (C-8), 25,0 (C-14), 11,5 (C-15);

FAB ( $\text{NH}^+$ ) 752,3.

### 15. példa

#### **1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]- -10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-9-dihidro-9a-amino- -8(S)-metil-9a-homoeritromicin A (5b vegyület)**

0,71 g (0,009 mol) 4b vegyületet 30 ml jégcetben oldunk, hozzáadunk 0,350 g 83% platinát tartalmazó platina-dioxidot, majd  $7 \times 10^6$  Pa  $\text{H}_2$  nyomáson, keverés közben 10 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, és a kapott sűrű, olajos maradékot grádiens-extrakcióval, pH 5,5, 9,0 és 10,5 értéken a 14. példában leírtak szerint extraháljuk. A pH 10,5 értéken kapott, egyesített szerves extraktumokat bepárolva 0,260 g (38,0%) TLC szerint homogén cím szerinti vegyületet (5b) kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,63 (CONH), 4,93 (H-1''), 4,40 (H-1'), 4,23 (H-3), 4,19 (H-10), 3,75 (H-11), 3,53 (H-5), 3,29 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,18 (H-13), 2,72 (H-9a), 2,57 (H-9b), 2,52 (H-2), 2,27 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1,93 (H-4), 1,78 (H-8), 1,57 (H-14a), 1,47 (H-7a), 1,36 (H-14b), 1,23 (H-7b), 1,04 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 174,3 (C-1), 107,2 (C-1'), 97,0 (C-1''), 92,3 (C-5), 83,8 (C-13), 80,7 (C-3), 75,7 (C-12), 75,2 (C-11), 75,2 (C-6), 49,6 (3''-OCH<sub>3</sub>), 49,2 (C-9), 49,2 (C-10), 43,7 (C-7), 42,1 (C-2), 39,8 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 37,8 (C-4), 31,3 (C-8), 25,0 (C-14), 11,7 (C-15).

#### 16. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-9-dihidro-9a-  
-(dimetil-amino)-8(R)-metil-9a-homoeritromicin A  
(6a vegyület)**

1 g (0,0013 mol) 14. példa szerinti 5a vegyület 80 ml kloroformmal készült oldatához 0,2 ml (0,005 mol) 98-100%-os hangyasavat és 0,232 ml (0,003 mol) 36%-os formaldehidet adunk. A reakcióelegy pH-ját 2 vegyes%-os nátrium-hidroxid-oldattal 5,0 értékre állítjuk, majd keverés közben 9 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Ezután hozzáadunk 100 ml vizet, majd a terméket kloroformmal végzett grádiens-extrakcióval pH 5,0 és 9,5 értéken izoláljuk. A pH 9,5 értéken kapott szerves extraktumokat egyesítjük, és vákuumban bepároljuk. A kapott terméket szilikagélen oszlopkromatografáljuk, az eluálást 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid-

-oldat eleggyel végezzük. 0,63 g TLC szerint homogén terméket (6a) kapunk.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2970, 1650, 1530, 1450, 1375, 1165, 1040;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,26 (CONH), 4,91 (H-1''), 4,37 (H-1'), 4,27 (H-3), 4,18 (H-10), 3,77 (H-11), 3,41 (H-5), 3,29 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,18 (H-13), 2,57 (H-2), 2,52 (H-9a), 2,30 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,27 [9a-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,20 (H-9b), 2,16 (H-4), 2,01 (H-8), 1,56 (H-14a), 1,50 (H-7a), 1,37 (H-14b), 1,15 (H-7b), 1,04 (H-15);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174,7 (C-1), 106,1 (C-1'), 95,4 (C-1''), 90,5 (C-5), 83,3 (C-13), 79,8 (C-3), 74,8 (C-12), 74,6 (C-11), 73,7 (C-6), 68,2 (C-9), 49,2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 48,6 (C-10), 45,3 [9a-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 44,2 (C-7), 41,7 (C-2), 39,6 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 37,3 (C-4), 26,4 (C-8), 24,9 (C-14), 11,5 (C-15);

FAB ( $\text{MH}^+$ ) 780,6.

### 17. példa

**1-[N-(2,3,4-Trihidroxi-1,3-dimetil-hexil)-amido]-10,11,12,13,14,15-hexanor-9-dezoxo-9-dihidro-9a-(dimetil-amino)-8(S)-metil-9a-homoeritromicin A (6b vegyület)**

0,3 g (0,0004 mol) 15. példa szerinti 5b vegyület 50 ml kloroformmal készült oldatához 0,12 ml (0,0032 mol) 98-100%-os hangyasavat és 0,13 ml (0,0016 mol) 36%-os formaldehidet adunk. A reakcióelegy pH-ját 2 vegyes%-os nátrium-hidroxid-oldattal 5,0 értékre állítjuk, majd az elegyet keverés közben, 4 óráig keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A termék izolálását a 16. példában leírtak szerint végezzük, majd szilikagél

oszlopon 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid-oldat rendszerrel kromatografálva tisztítjuk. 0,150 g TLC szerint homogén terméket (6b) kapunk.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,58 (CONH), 4,95 (H-1''), 4,41 (H-1'), 4,25 (H-3), 4,18 (H-10), 3,76 (H-11), 3,43 (H-5), 3,28 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,17 (H-13), 2,51 (H-2), 2,27 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,23 [9a-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,06 (H-9b), 2,19 (H-4), 1,97 (H-8), 1,57 (H-14a), 1,47 (H-7a), 1,37 (H-14b), 1,16 (H-7b), 1,05 (H-15);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,5 (C-1), 106,0 (C-1'), 95,3 (C-1''), 91,9 (C-5), 83,2 (C-13), 79,0 (C-3), 74,4 (C-12), 74,1 (C-11), 74,2 (C-6), 67,5 (C-9), 48,6 (3''-OCH<sub>3</sub>), 48,4 (C-10), 44,9 [9a-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 43,1 (C-7), 40,8 (C-2), 38,9 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 36,7 (C-4), 25,8 (C-8), 23,9 (C-14), 10,4 (C-15).

### 18. példa

**9-Dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(R)-metil-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-eritromicin A-9(E)-oxim  
(7a vegyület) és**

**9-Dezoxo-6-dezoxi-6,9-epoxi-8(S)-metil-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-eritromicin A-9(E)-oxim  
(7b vegyület)**

A 10. példa szerint, pH 8 értéken kapott, egyesített kloroformos extraktumokat vízmentes kálium-karbonát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 8,0 g 7a és 7b vegyületet tartalmazó elegyet kapunk. Szilikagél oszlopon kromatografálva, 6/1/0,1 arányú kloroform/metanol/tömény ammónium-hidroxid rendszer alkalmazásával 2,0 g nyersteimből 0,530 g 7a

vegyületet (Rf 0,44) és 0,880 g 7b vegyületet (Rf 0,39) kapunk, amelyeket spektroszkópos eljárásokkal C-8 sztereoizomerekként azonosítottunk.

7a vegyület:

IR-spektrum (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3360, 2980, 2940, 1730, 1690, 1650, 1455, 1380, 1245, 1165, 1040;

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,72 (H-1''), 4,44 (H-1'), 4,11 (H-3), 3,84 (H-5), 3,67 (1-OCH<sub>3</sub>), 3,29 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,26 (H-2'), 3,03 (H-8), 3,01 (H-4''), 2,84 (H-2), 2,09 (H-7a), 2,33 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1,97 (H-4), 2,01 (H-7b);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176,1 (C-1), 161,8 (C-9), 103,8 (C-1'), 95,8 (C-1''), 89,7 (C-6), 81,0 (C-5), 79,8 (C-3), 51,8 (1-OCH<sub>3</sub>), 49,4 (3''-OCH<sub>3</sub>), 39,9 (C-7), 41,7 (C-2), 40,4 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 37,8 (C-4), 33,0 (C-8);

FAB (MH<sup>+</sup>) 619,4.

7b vegyület:

IR-spektrum (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3360, 2980, 2940, 1730, 1690, 1650, 1455, 1380, 1245, 1165, 1040;

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,61 (H-1''), 4,43 (H-1'), 4,09 (H-3), 3,71 (H-5), 3,68 (1-OCH<sub>3</sub>), 3,28 (3''-OCH<sub>3</sub>), 3,17 (H-8), 2,89 (H-7a), 2,74 (H-2), 2,33 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,16 (H-4), 1,47 (H-7b);

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176,0 (C-1), 162,9 (C-9), 102,7 (C-1'), 95,1 (C-1''), 90,4 (C-6), 80,1 (C-5), 79,0 (C-3), 51,6 (1-OCH<sub>3</sub>), 49,2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 42,5 (C-7), 41,0 (C-2), 40,3 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 38,1 (C-4), 34,5 (C-8).

19. példa**9-Dezoxo-9-dihidro-9a-amino-8(R)-metil-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9a-homoeritromicin A  
(8a vegyület)**

0,90 g (0,0015 mol) 7a vegyületet 30 ml jégecetben oldunk, hozzáadunk 0,30 g 83% platinát tartalmazó platina-dioxidot, majd  $6 \times 10^6$  Pa  $H_2$  nyomáson, keverés közben, 15 órán keresztül hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a kapott sűrű, olajos maradékból a terméket pH 5,5, 9,0 és 10,5 értéken végzett grádiens-extrakcióval izoláljuk a 14. példában leírtak szerint. A pH 10,5 értéken kapott, egyesített szerves extraktumok bepárlásával 0,530 g (60%) TLC szerint homogén cím szerinti vegyületet (8a) kapunk.

$^1H$ -NMR-spektrum (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4,64 (H-1''), 4,40 (H-1'), 4,14 (H-3), 3,67 (1-OCH<sub>3</sub>), 3,54 (H-5), 3,29 (H-3''-OCH<sub>3</sub>), 2,85 (H-2), 2,74 (H-9a), 2,50 (H-9b), 2,30 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,10 (H-4), 1,84 (H-8), 1,44 (H-7a), 1,22 (H-7b);

$^{13}C$ -NMR-spektrum (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 176,4 (C-1), 104,4 (C-1'), 96,0 (C-1''), 85,9 (C-5), 80,3 (C-3), 73,8 (C-6), 51,5 (1-OCH<sub>3</sub>), 49,2 (3''-OCH<sub>3</sub>), 49,1 (C-9), 42,9 (C-7), 41,2 (C-2), 40,2 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 37,3 (C-4), 31,1 (C-8).

20. példa**9-Dezoxo-9-dihidro-9a-amino-8(S)-metil-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9a-homoeritromicin A  
(8b vegyület)**

0,70 g (0,0011 mol) 7b vegyületet 25 ml jégecetben oldunk, hozzáadunk 0,23 g 83% platinát tartalmazó platina-dioxidot, majd  $6 \times 10^6$  Pa  $H_2$  nyomáson, keverés közben, 15 órán keresztül

hidrogénezzük. A reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet bepároljuk, a kapott sűrű, olajos maradékból a terméket pH 5,5, 9,0 és 10,5 értéken végzett grádiens-extrakcióval izoláljuk a 14. példában leírtak szerint. A pH 10,5 értéken kapott, egyesített szerves extraktumok bepárlásával 0,350 g (52,4%) TLC szerint homogén cím szerinti vegyületet (8b) kapunk.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2975, 2940, 1735, 1580, 1455, 1375, 1260, 1170, 1050, 1000;

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,64 (H-1''), 4,37 (H-1'), 4,15 (H-3), 4,04 (H-5''), 3,67 (1-OCH<sub>3</sub>), 3,60 (H-5'), 3,51 (H-5), 3,37 (H-2'), 3,28 (H-3''-OCH<sub>3</sub>), 2,98 (H-4''), 2,75 (H-2), 2,68 (H-9a), 2,56 (H-9b), 2,54 (H-3'), 2,31 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1,93 (H-4), 1,79 (H-8), 1,70 (H-4'a), 1,47 (H-2''b).

### 21. példa

#### **9-Dezoxo-9-dihidro-9a-(dimetil-amino)-8(R)-metil-10,11,12,13,14,15-hexanor-9a-homoeritromicin A (9a vegyület)**

0,3 g (0,0005 mol) 19. példa szerinti 8a vegyület 50 ml kloroformmal készült oldatához 0,05 ml (0,0013 mol) 98-100%-os hangyasavat és 0,052 ml (0,0007 mol) 36%-os formaldehidet adunk. A reakcióelegy pH-ját 2 vegyes% nátrium-hidroxid-oldattal 5,2-re állítjuk, majd keverés közben 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A terméket a 16. példában leírtak szerint izolálva 0,280 g (89,0%) TLC szerint homogén cím szerinti vegyületet (9a) kapunk.

IR-spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3450, 2975, 2940, 1735, 1465, 1375, 1260, 1200, 1165, 1000;

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,641 (H-1''), 4,43 (H-1'), 4,13 (H-3), 4,06 (H-5''), 3,65 (1-OCH<sub>3</sub>), 3,64 (H-5), 3,53 (H-5'), 3,30 (H-3''-OCH<sub>3</sub>), 3,27 (H-2'), 2,97 (H-2), 2,53 (H-3'), 2,29 [3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,28 (H-2'a), 2,24 [9a-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,10 (H-4), 1,96 (H-8), 1,67 (H-7a).

22. példa

**9-Dezoxo-9-dihidro-9a-(dimetil-amino)-8(S)-metil-  
-10,11,12,13,14,15-hexanor-9a-homoeritromicin A  
(9b vegyület)**

0,6 g (0,001 mol) 19. példa szerinti 8b vegyület 50 ml kloroformmal készült oldatához 0,1 ml (0,0026 mol) 98-100%-os hangyasavat és 0,104 ml (0,0014 mol) 36%-os formaldehidet adunk. A reakcióelegy pH-ját 2 vegyes%-os nátrium-hidroxid-oldattal 5,2-re állítjuk, majd az elegyet keverés közben 2,5 órán keresztül visszafolyató hűtő alatt forraljuk. A terméket a 16. példában leírtak szerint izolálva 0,550 g (87,7%) TLC szerint homogén cím szerinti vegyületet (9b) kapunk.

## Szabadalmi igénypontok

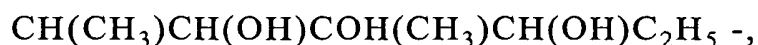
## 1. (I) általános képletű vegyületek - a képletben

$R_1$  és  $R_2$  jelentése azonosan H vagy  $CH_3$ ;

$R_3$  és  $R_4$  jelentése eltérően H vagy  $CH_3$ ;

Y jelentése O vagy NH; és

Z jelentése  $CH_3$  vagy



vagy gyógyászatilag elfogadható, szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóik.

## 2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1$ ,  $R_2$  és  $R_4$  jelentése azonosan H,

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ,

Y jelentése NH és

Z jelentése



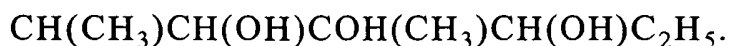
## 3. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1$ ,  $R_2$  és  $R_3$  jelentése azonosan H,

$R_4$  jelentése  $CH_3$ ,

Y jelentése NH és

Z jelentése



## 4. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1$ ,  $R_2$  és  $R_3$  jelentése azonosan  $CH_3$ ,

$R_4$  jelentése H,

Y jelentése NH és

Z jelentése



5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1, R_2$  és  $R_4$  jelentése azonosan  $CH_3$ ,

$R_3$  jelentése H,

Y jelentése NH és

Z jelentése



6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1, R_2$  és  $R_4$  jelentése azonosan H,

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ,

Y jelentése O és

Z jelentése  $CH_3$ .

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1, R_2$  és  $R_3$  jelentése azonosan H,

$R_4$  jelentése  $CH_3$ ,

Y jelentése O és

Z jelentése  $CH_3$ .

8. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1, R_2$  és  $R_3$  jelentése azonosan  $CH_3$ ,

$R_4$  jelentése H,

Y jelentése O és

Z jelentése  $CH_3$ .

9. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

$R_1, R_2$  és  $R_4$  jelentése azonosan  $CH_3$ ,

$R_3$  jelentése H,

Y jelentése O és

Z jelentése  $CH_3$ .

10. (II) általános képletű vegyületek - a képletben

X jelentése O vagy  $NOR_7$ , ahol

- $R_7$  jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport;
- $R_3$  és  $R_4$  jelentése eltérően H vagy  $CH_3$ ;
- $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan vagy eltérően H vagy acilcsoport;
- Y jelentése O vagy NH és
- Z jelentése  $CH_3$ ,  
 $CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$  vagy  
 $CH(CH_3)CH(OR_{10})COH(CH_3)CH(OR_{11})C_2H_5$ ,  
 ahol
- $R_8$  jelentése H vagy acilcsoport;
- $R_9$  H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport, és
- $R_{10}$  és  $R_{11}$  azonosan H vagy acilcsoport -  
 vagy gyógyászatilag elfogadható, szervetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóik.

11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- X és Y jelentése azonosan O,
- $R_3$  jelentése  $CH_3$ ,
- $R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H és
- Z jelentése  
 $CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol  
 $R_8$  és  $R_9$  jelentése azonosan H.

12. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- X és Y jelentése azonosan O,
- $R_3$  jelentése  $CH_3$ ,
- $R_4$  jelentése H,
- $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan acetilcsoport és

Z                    jelentése  
 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol  
 $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése azonosan acetilcsoport.

13. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X és Y            jelentése azonosan O,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$  és  $\text{R}_5$         jelentése azonosan H,  
 $\text{R}_6$                     jelentése acetilcsoport és  
Z                    jelentése  
 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol  
 $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése azonosan acetilcsoport.

14. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X és Y            jelentése azonosan O,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H, és  
Z                    jelentése  
 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol  
 $\text{R}_8$  jelentése H, és  
 $\text{R}_9$  jelentése p-bróm-benzoil-csoport.

15. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X                    jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$                     jelentése H,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H,  
Y                    jelentése O és  
Z                    jelentése  
 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_8)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}_9$ , ahol  
 $\text{R}_8$  és  $\text{R}_9$  jelentése azonosan H.

## 16. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X	jelentése NOR <sub>7</sub> , ahol R <sub>7</sub> jelentése acetylcsoport,
R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> ,
R <sub>4</sub>	jelentése H,
R <sub>5</sub> és R <sub>6</sub>	jelentése azonosan acetylcsoport,
Y	jelentése O és
Z	jelentése CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>8</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )NHR <sub>9</sub> , ahol R <sub>8</sub> és R <sub>9</sub> jelentése azonosan acetylcsoport.

## 17. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X	jelentése NOR <sub>7</sub> , ahol R <sub>7</sub> jelentése H,
R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> ,
R <sub>4</sub> és R <sub>5</sub>	jelentése H,
R <sub>6</sub>	jelentése acetylcsoport,
Y	jelentése O és
Z	jelentése CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>8</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )NHR <sub>9</sub> , ahol R <sub>8</sub> és R <sub>9</sub> jelentése azonosan acetylcsoport.

## 18. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X	jelentése NOR <sub>7</sub> , ahol R <sub>7</sub> jelentése tozilcsoport,
R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> ,
R <sub>4</sub> , R <sub>5</sub> és R <sub>6</sub>	jelentése azonosan H,
Y	jelentése O és
Z	jelentése CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>8</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )NHR <sub>9</sub> , ahol

$R_8$  jelentése H és

$R_9$  jelentése tozilcsoport.

19. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $NOR_7$ , ahol

$R_7$  jelentése H,

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ,

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H,

Y jelentése O és

Z jelentése

$CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol

$R_8$  jelentése H és

$R_9$  jelentése tozilcsoport.

20. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $NOR_7$ , ahol

$R_7$  jelentése H,

$R_3$  jelentése H,

$R_4$  jelentése  $CH_3$ ,

Y jelentése O és

Z jelentése

$CH(C_2H_5)COH(CH_3)CH(OR_8)CH(CH_3)NHR_9$ , ahol

$R_8$  és  $R_9$  jelentése azonosan H.

21. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $NOR_7$ , ahol

$R_7$  jelentése H,

$R_3$  jelentése  $CH_3$ ,

$R_4$ ,  $R_5$  és  $R_6$  jelentése azonosan H,

Y jelentése NH és

Z jelentése

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan H.

22. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- X                    jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
                            $\text{R}_7$  jelentése acetylcsoport,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$                     jelentése H,  
 $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$          jelentése azonosan acetylcsoport,  
 Y                     jelentése NH és  
 Z                     jelentése

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan acetylcsoport.

23. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- X                    jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
                            $\text{R}_7$  jelentése acetylcsoport,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$  és  $\text{R}_5$          jelentése azonosan H,  
 $\text{R}_6$                     jelentése acetylcsoport,  
 Y                     jelentése NH és  
 Z                     jelentése

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan acetylcsoport.

24. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

- X                    jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
                            $\text{R}_7$  jelentése H,  
 $\text{R}_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$  és  $\text{R}_5$          jelentése azonosan H,  
 $\text{R}_6$                     jelentése acetylcsoport,

Y jelentése NH és  
 Z jelentése  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan acetylcsoport.

25. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$  jelentése tozilcsoport,  
 $\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H,  
 Y jelentése NH és  
 Z jelentése  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan H.

26. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$  jelentése H,  
 $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H,  
 $\text{R}_4$  jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 Y jelentése NH és  
 Z jelentése  
 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{10})\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OR}_{11})\text{C}_2\text{H}_5$ , ahol  
 $\text{R}_{10}$  és  $\text{R}_{11}$  jelentése azonosan H.

27. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol  
 $\text{R}_7$  jelentése H,  
 $\text{R}_3$  jelentése  $\text{CH}_3$ ,  
 $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H,  
 Y jelentése O és

Z jelentése  $\text{CH}_3$ .

28. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben

X jelentése  $\text{NOR}_7$ , ahol

$\text{R}_7$  jelentése H,

$\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$  és  $\text{R}_6$  jelentése azonosan H,

$\text{R}_4$  jelentése  $\text{CH}_3$ ,

Y jelentése O és

Z jelentése  $\text{CH}_3$ .

29. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek - a képletben

$\text{R}_1$  és  $\text{R}_2$  jelentése azonosan H vagy  $\text{CH}_3$ ;

$\text{R}_3$  és  $\text{R}_4$  jelentése eltérően H vagy  $\text{CH}_3$ ;

Y jelentése O vagy NH; és

Z jelentése  $\text{CH}_3$  vagy



vagy gyógyászatilag elfogadható, szervesen vagy szervetlen savakkal képzett addíciós sóik előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a (III) képletű eritromicin A-6,9-imino-étert

A) ecetsavval kezeljük az iminocsoport hidrolízisét eredményező körülmények között, majd kívánt esetben N- és/vagy O-acilezzük savanhidridekkel vagy savkloridokkal, és ezután kívánt esetben metanolizáljuk, vagy

B) hidroxil-amin-hidrokloriddal reagáltatjuk megfelelő szervetlen vagy szerves bázisok jelenlétében, a reakció szempontjáról inert oldószerben, egy vagy két reakciólépésben, majd kívánt esetben

B1) megfelelő szervetlen vagy szerves savval kezeljük a hidroxil-imino-csoport hidrolízisét eredményező körülmények között, majd kívánt esetben savanhidridekkel vagy sav-

kloriddal N- és/vagy O-acilezzük, majd kívánt esetben metanolizáljuk az A) reakciólépésnek megfelelően, vagy kívánt esetben

B2) N- és/vagy O-acilezzük savanhidridekkel vagy savkloridokkal, a reakció szempontjából inert oldószerben majd kívánt esetben metanolizáljuk, vagy kívánt esetben

B3) megfelelő szerves vagy szervetlen bázisokkal kezeljük a belső amin acilezését eredményező körülmények között, majd kívánt esetben savanhidridekkel vagy savkloridokkal N- és/vagy O-acilezzük, majd kívánt esetben metanolizáljuk,

és a kapott (II) általános képletű vegyületet - a képletben

X                    jelentése O vagy NOR<sub>7</sub>, ahol  
                          R<sub>7</sub> jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport;

R<sub>3</sub> és R<sub>4</sub>            jelentése eltérően H vagy CH<sub>3</sub>;

R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub>            jelentése azonosan vagy eltérően H vagy acilcsoport;

Y                    jelentése O vagy NH, és

Z                    jelentése CH<sub>3</sub>,  
                          CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub> vagy  
                          CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>,  
                          ahol

R<sub>8</sub>                    jelentése H vagy acilcsoport;

R<sub>9</sub>                    jelentése H, acilcsoport vagy aril-szulfonil-csoport, és

R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub>        jelentése azonosan H vagy acilcsoport -

vagy annak gyógyászatilag elfogadható, szervesetlen vagy szerves savakkal képzett addíciós sóját kívánt esetben a reakció szempontjából inert oldószerben katalitikusan redukáljuk, majd kívánt esetben megfelelő alkilezőszerekkel megfelelő redukálószer jelenlétében, redukatív N-alkilezéssel (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelyekben  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , Y és Z jelentése a fent megadott.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (III) képletű eritromicin A-imino-étert ecetsavval kezeljük az iminocsoport hidrolízisének körülményei között szobahőmérsékleten, legfeljebb 3 napon keresztül.

31. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (III) képletű eritromicin A-imino-étert a hidroxil-amin-hidrokloriddal 25-70 °C-on reagáltatjuk.

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő szervesetlen vagy szerves bázisként nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot vagy piridint alkalmazunk.

33. A 31. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a reakció szempontjából inert oldószerként metanolt vagy piridint alkalmazunk.

34. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletű vegyület - a képletben

X                    jelentése O vagy  $\text{NOR}_7$ , ahol

$R_7$                 jelentése H,

$R_3$                     jelentése  $\text{CH}_3$  és

$R_4$                     jelentése H, vagy

$R_3$                     jelentése H és

$R_4$                     jelentése  $\text{CH}_3$ ,

R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub>      jelentése azonosan H,  
 Y                    jelentése O vagy NH és  
 Z                    jelentése  
                       CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub> vagy  
                       CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ahol  
                       R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub> jelentése azonosan H -

N- és/vagy O-acilezését ecetsavanhidriddel végezzük piridinben, szobahőmérsékleten, vagy tozil-kloriddal acetonban, 0-5 °C-on, vagy 4-bróm-benzoil-kloriddal dietil-éterben 0-5 °C-on.

35. A 34. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben

X                    jelentése O vagy NOR<sub>7</sub>, ahol  
                       R<sub>7</sub> jelentése acetyl csoport,  
 R<sub>3</sub>                    jelentése CH<sub>3</sub> és  
 R<sub>4</sub>                    jelentése H, vagy  
 R<sub>3</sub>                    jelentése H és  
 R<sub>4</sub>                    jelentése CH<sub>3</sub>,  
 R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub>        jelentése azonosan acetyl csoport,  
 Y                    jelentése O vagy NH és  
 Z                    jelentése  
                       CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>8</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)NHR<sub>9</sub> vagy  
                       CH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>10</sub>)COH(CH<sub>3</sub>)CH(OR<sub>11</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, ahol  
                       R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> és R<sub>11</sub> jelentése azonosan acetyl csoport -

kívánt esetben metanolízissel olyan (II) általános képletű vegyületté alakítunk, amelyben

X                    jelentése O vagy NOR<sub>7</sub>, ahol  
                       R<sub>7</sub> jelentése H vagy acetyl csoport,

R <sub>3</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> és
R <sub>4</sub>	jelentése H, vagy
R <sub>3</sub>	jelentése H és
R <sub>4</sub>	jelentése CH <sub>3</sub> ,
R <sub>5</sub>	jelentése H,
R <sub>6</sub>	jelentése acetilcsoport,
Y	jelentése O vagy NH és
Z	jelentése CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>8</sub> )CH(CH <sub>3</sub> )NHR <sub>9</sub> vagy CH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>10</sub> )COH(CH <sub>3</sub> )CH(OR <sub>11</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , ahol R <sub>8</sub> , R <sub>9</sub> , R <sub>10</sub> és R <sub>11</sub> jelentése azonosan acetilcsoport.

36. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő szervesetlen vagy szerves savként a hidroxil-imino-csoport hidrolízisének körülményei között sósavat vagy ecetsavat alkalmazunk.

37. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő szervesetlen vagy szerves bázisként a belső amin acilezésének körülményei között ammónium-hidroxidot, nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy trietil-amint alkalmazunk.

38. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a katalitikus redukciót a reakció szempontjából inert oldószerben, nemesfém katalizátor vagy annak oxidja jelenlétében hajtjuk végre szobahőmérsékleten,  $5 \times 10^5$  -  $7 \times 10^6$  Pa hidrogénnyomáson.

39. A 38. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy katalizátorként platina(IV)-oxidot alkalmazunk.

40. A 38. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a reakció szempontjából inert oldószerként jégecetet alkalmazunk.

41. A 29. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az (I) általános képletű vegyületet - a képletben

$R_1$  és  $R_2$       jelentése azonosan H;

$R_3$               jelentése  $CH_3$ , és

$R_4$               jelentése H, vagy

$R_3$               jelentése H és

$R_4$               jelentése  $CH_3$ ,

Y                jelentése NH; és

Z                jelentése  $CH_3$  vagy



vagy annak gyógyászatilag elfogadható szervesen vagy szervetlen savakkal képzett addíciós sóját megfelelő alkilezőszerrel, megfelelő redukálószer jelenlétében a reakció szempontjából inert oldószerben, reflux hőmérsékleten redukálva olyan (I) általános képletű vegyületté vagy annak gyógyászatilag elfogadható, szervesen vagy szervetlen savakkal képzett sójává alakítjuk, amelynek képletében

$R_1$  és  $R_2$       jelentése azonosan  $CH_3$ ;

$R_3$               jelentése  $CH_3$  és

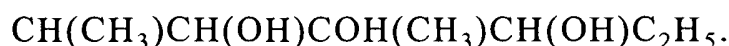
$R_4$               jelentése H, vagy

$R_3$               jelentése H és

$R_4$               jelentése  $CH_3$ ,

Y                jelentése NH; és

Z                jelentése  $CH_3$  vagy



42. A 41. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a redukív alkilezésre megfelelő alkilezőszerként aldehidet alkalmazunk.

43. A 42. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő aldehidként formaldehidet alkalmazunk.

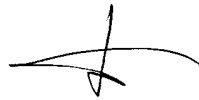
44. A 41. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy megfelelő redukálószerként hangyasavat alkalmazunk.

45. A 41. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a reakció szempontjából inert oldószerként kloroformot alkalmazunk.

A meghatalmazott:

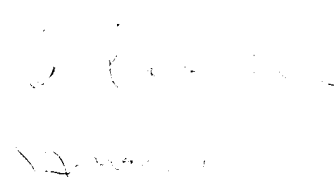
**DANUBIA**

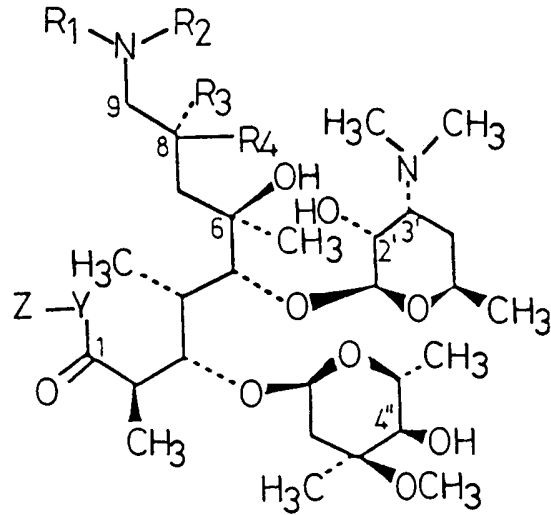
*Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.*



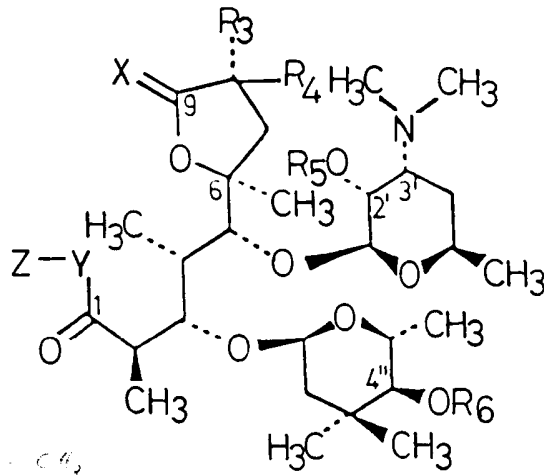
dr. Kiss Ildikó

szabadalmi ügyvivő

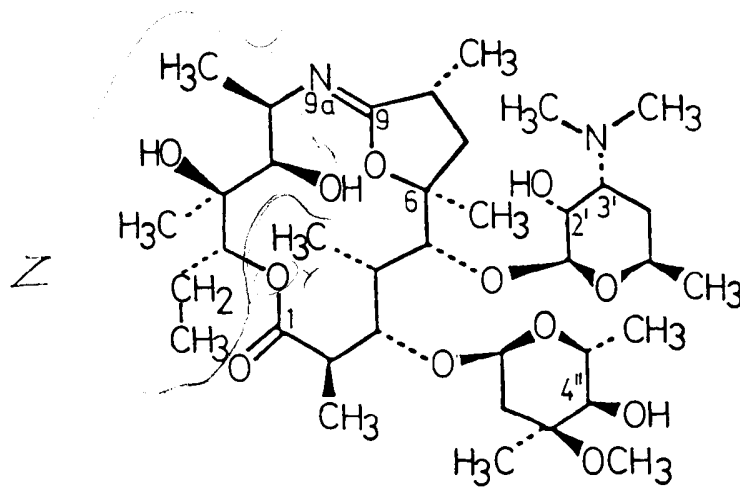
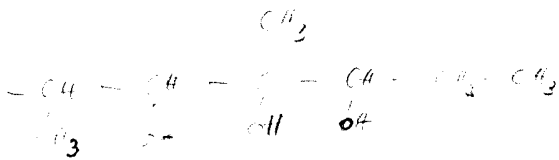




( I )

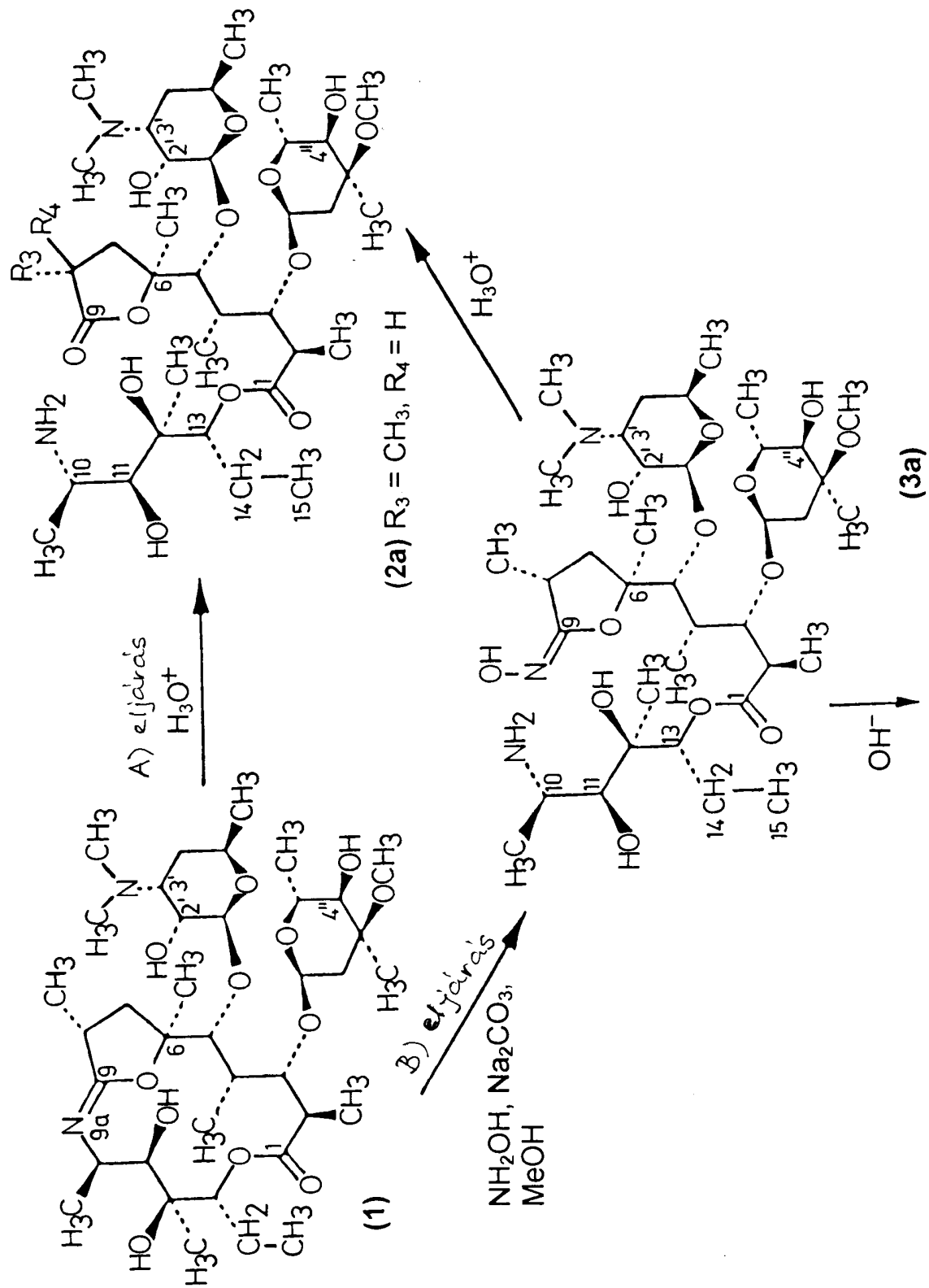


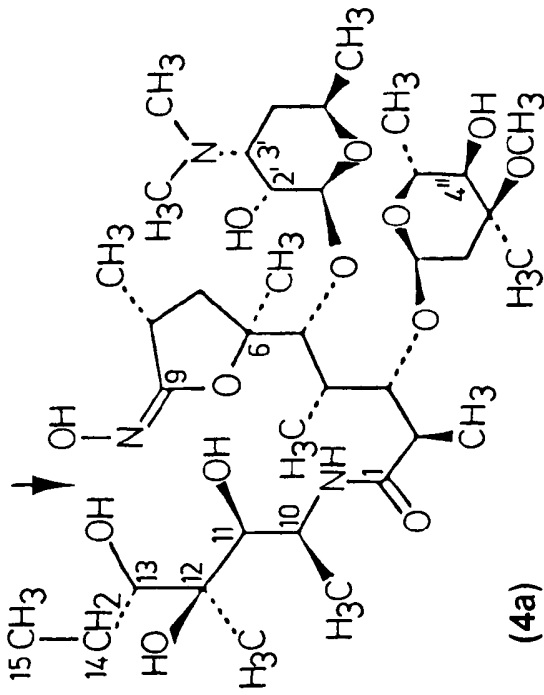
( II )



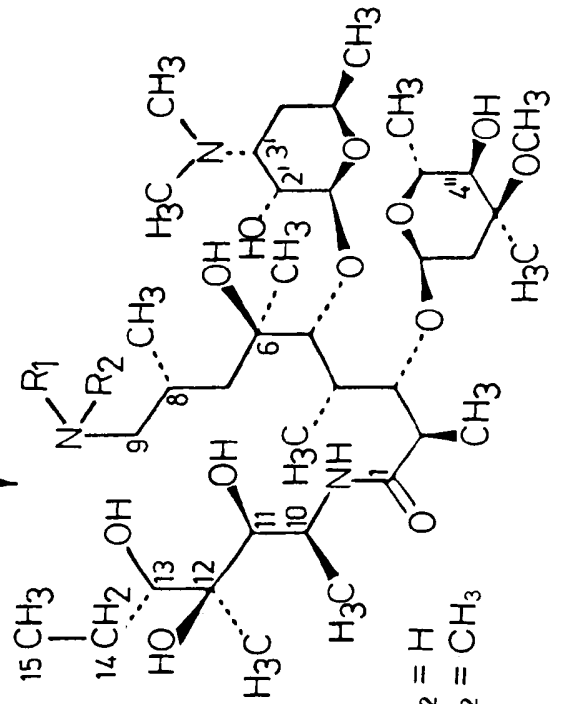
( III )

# 1. reakcióvázlat

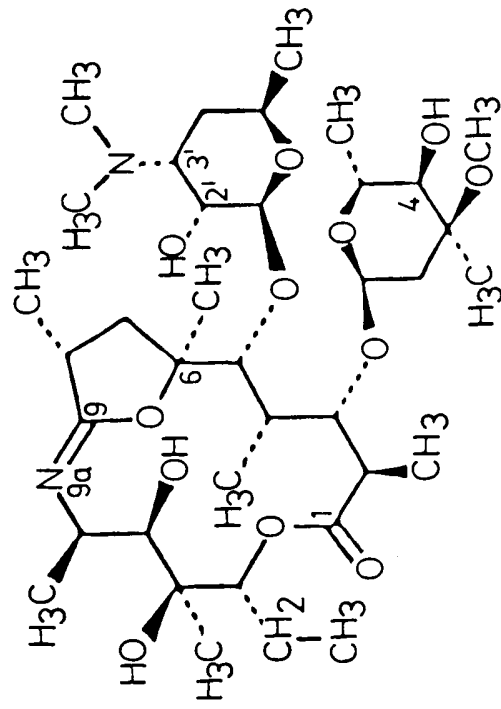
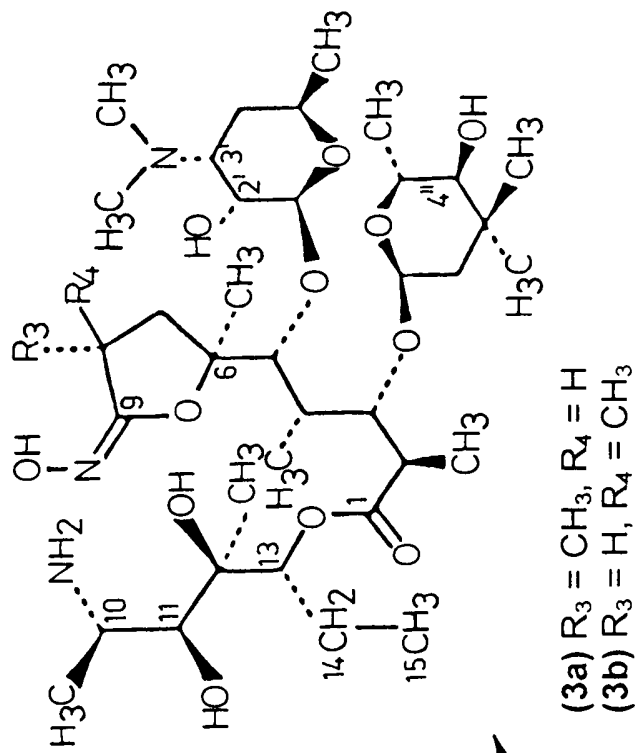




1.  $\text{PtO}_2, \text{H}_2, \text{HOAc}$   
 2.  $\text{HCOH}, \text{HCOOH}, \text{CHCl}_3$



## 2. reakcióvázlat

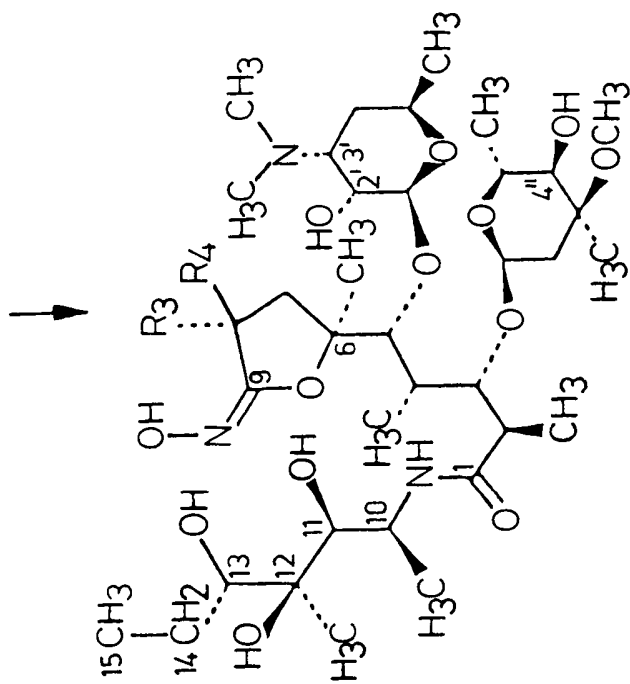


1.  $\text{Na}_2\text{CO}_3, \text{MeOH}$
  2.  $\text{NH}_2\text{OH}, \text{Na}_2\text{CO}_3,$
- pH = 8

pH = 10

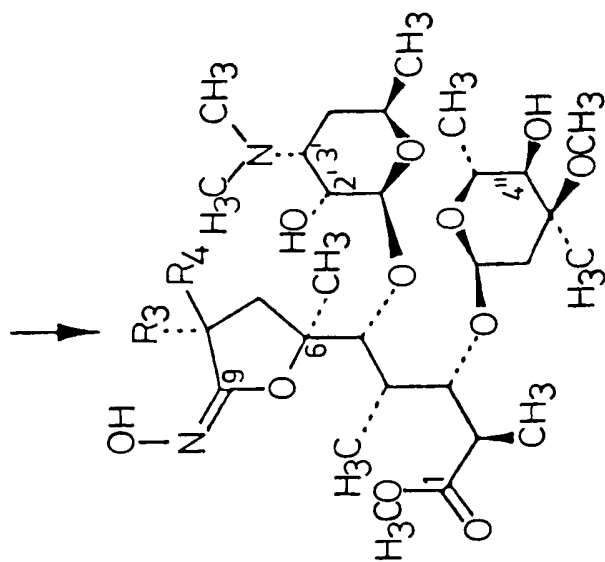
$\text{OH}^-$

4451



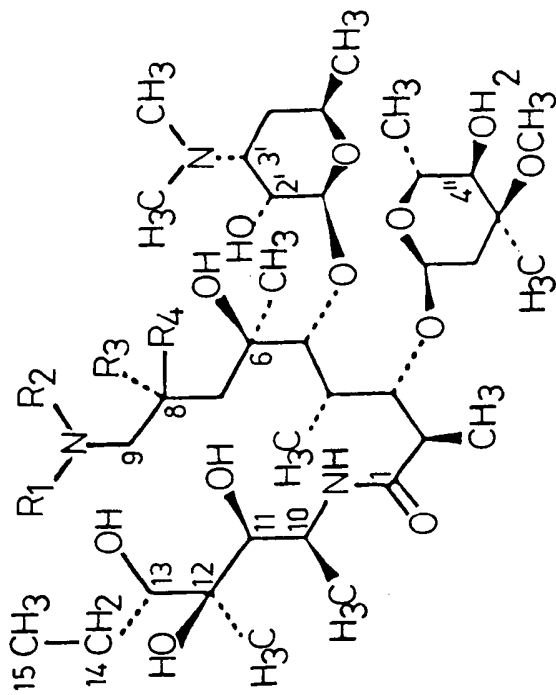
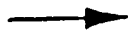
(4a)  $R_3 = \text{CH}_3, R_4 = \text{H}$   
 (4b)  $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3$

1.  $\text{PtO}_2, \text{H}_2, \text{HOAc}$   
 2.  $\text{HCOH}, \text{HCOOH},$   
 $\text{CHCl}_3$

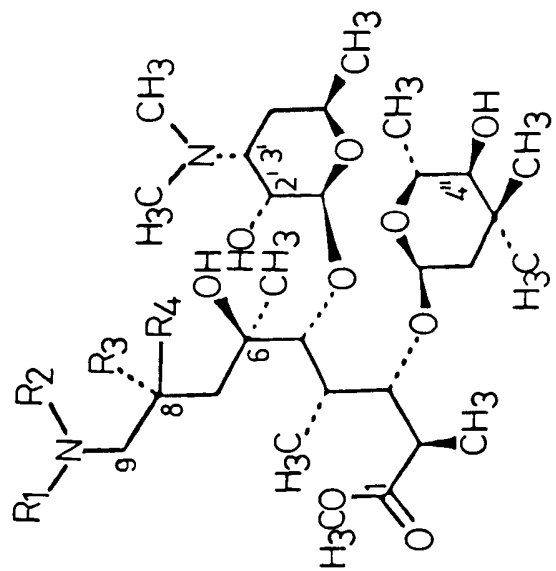


(7a)  $R_3 = \text{CH}_3, R_4 = \text{H}$   
 (7b)  $R_3 = \text{H}, R_4 = \text{CH}_3$

1.  $\text{PrO}_2, \text{H}_2, \text{HOAc}$



- (5a)  $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = CH_3$
- (5b)  $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = CH_3$
- (6a)  $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = H$
- (6b)  $R_1 = R_2 = R_4 = CH_3, R_3 = H$



- (8a)  $R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = CH_3$
- (8b)  $R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = CH_3$
- (9a)  $R_1 = R_2 = R_3 = CH_3, R_4 = H$
- (9b)  $R_1 = R_2 = R_4 = CH_3, R_3 = H$