Pco A323

6,11-Áthidalt eritromicinszármazékok, azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint eljárás ilyen származékok előállítására, ~~illetve baktériumos fertőzések kezelésére~~

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

KIVONAT

A találmány új, baktériumellenes hatású, szemi-szintetikus makrolidok, közelebbről meghatározva 6,11-áthidalt eritromicinszármazékokra, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására, illetve baktériumos fertőzések kezelésére vonatkozik.

A találmány szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok (I) vagy (II) általános képletében - bizonyos megkötésekkel -

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy -O- vagy -N(R^1)-képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy -$(CH_2)_q$-, -C(O)-$(CH_2)_q$-, -C(O)-O-$(CH_2)_q$-, -C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$-, -N=CH-$(CH_2)_q$-; -CH(OH)-$(CH_2)_q$-, vagy -CH(OH)-CH(OH)-$(CH_2)_q$-;
- D nincs jelen a molekulában vagy jelentése - többek között - alkeniléncsoport, ariléncsoport, alkenilén-arilén-csoport, arilén-arilén-csoport vagy alkenilén-heteroarilén-csoport;

Aktaszám: 91832-TEL/KmO

- E nincs jelen a molekulában vagy $-(CH_2)_r-CH=CH-$; $-(CH_2)_r-O-$, $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$; $-(CH_2)_r-C(O)-O-$; $-(CH_2)_r-N(R^1)-$; $-(CH_2)_r-O-C(O)-$, $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$, vagy $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$.

A találmány szerinti, (I) vagy (II) 6,11-áthidalt eritromicin-származékokat különböző eljárásokkal, például úgy állítják elő, hogy (10) általános képletű vegyületeket $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$ általános képletű vegyületekkel reagáltatnak, majd a keletkezett (12) általános képletű vegyületeket ciklizálják és adott esetben redukálják.

A találmány szerinti vegyületek baktériumellenes fertőzések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények hatóanyagai.

Jelleazi denk: (I), (II), (10), (12)

Sz-1

6,11-Áthidalt eritromicinszármazékok, azokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, valamint eljárás ilyen származékok előállítására, illetve baktériumos fertőzések kezelésére

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új, baktériumellenes hatású, félig szintetikus makrolidokra, közelebbről meghatározva 6,11-áthidalt eritromicinszármazékokra, az azokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre, valamint ilyen származékok előállítására, illetve baktériumos fertőzések kezelésére vonatkozik.

Az (E) általános képletű A-, B-, C- és D-eritromicinek jól ismert és hatásos baktériumellenes hatóanyagok, amelyeket széles körben használnak baktériumos fertőzések megelőzésére és kezelésére. Meg kell azonban jegyezni, hogy csakúgy, mint más baktériumellenes szer esetében, azonosítottak már olyan baktériumtörzseket, amelyek eritromicinnel szemben ellenállóképesek, vagy nem elég érzékenyek. Arra is fel kell hívni a figyelmet, hogy az A-eritromicin Gram-negatív baktériumokkal szemben csak csekély aktivitást fejt ki. Továbbra is szükség van tehát olyan új eritromicinszármazékokra, amelyek az ismertekénél jobb baktériumellenes aktivitással rendelkeznek, amelyeknél kisebb a lehetőség a rezisztencia kialakulására, amelyek rendelkeznek a kívánt Gram-negatív aktivitással vagy amelyek váratlan szelektivitást mutatnak a cél-mikroorganizmusokkal szemben. Így számos kutató készített már eritromicinből kémiai származékokat annak reményében, hogy módosított vagy javított antibiotikus hatásgörbével rendelkező analogonokat sikerül előállítani.

Aktaszám: 91832-1045-TEL/KmO

Morimoto és munkatársai ismertették a 6-(O-metil)-A--eritromicin előállítását [J. Antiobiotics, 37., 187 (1984)]. Morimoto és munkatársai a későbbiekben 6-(O-alkil)-A--eritromicin-származékokkal foglalkoztak [J. Antibiotics, 43., 286 (1990) és a 4 990 602. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás].

Az 5 444 051. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban bizonyos 6-(O-helyettesített)-3-oxo-A--eritromicin-származékok szerepelnek. Az 1997. március 20-án közrebocsátott WO 97/10251. sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben 6-(O-metil)-3-deszkladinóz eritromicinszármazékok előállításához felhasználható intermediereket ismertetnek.

Az 5 403 923 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásból bizonyos triciklusos 6-(O-metil)-A-eritromicin--származékok, az 5 526 780 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásból pedig egyes biciklusos 6-(O-metil)-3-oxo--A-eritromicin-származékok ismerhetők meg.

Az 1997. május 17-én közrebocsátott WO 97/17356 sz. nemzetközi szabadalmi bejelentésben triciklusos 6-(O-metil)-A--eritromicin-származékok szerepelnek. Néhány, a találmány keretében felhasználható intermedier a 08/883 350. sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentésből ismerhető meg.

A találmány rövid ismertetése

A találmány a 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok új csoportját alkotó, baktériumellenes aktivitással rendelkező vegyületekkel kapcsolatos. A találmány tárgyát képezik egyrészt - farmakológiai szempontból elfogadható sóikkal és észte-

reikkel együtt - azok a vegyületek, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  - (1) -O-; vagy
  - (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó $-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  - (1) $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  - (2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  - (3) $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  - (4) $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  - (5) $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
  - (6) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, vagy
  - (7) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
- D nincs jelen a molekulában, vagy
  - (1) alkiléncsoportot;
  - (2) ariléncsoportot;
  - (3) helyettesített ariléncsoportot;
  - (4) heteroariléncsoportot;

(5) helyettesített heteroariléncsoportot;

(6) alkilén-arilén-;

(7) arilén-arilén-csoportot;

(8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;

(9) heteroarilén-arilén-csoportot;

(10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;

(11) alkilén-heteroarilén-csoportot;

(12) arilén-heteroarilén-csoportot;

(13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;

(14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy

(15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot

jelent;

- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése

(1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;

(2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;

(3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;

(4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;

(5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

(6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,

(7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, vagy

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

a következő megkötésekkel, az m+q összeg nem lehet 0; az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti egész szám, m értéke 0-tól eltérő abban az esetben, ha nincs sem az A molekularész, sem a B molekularész jelen a moleku-

lában; m értéke 0-tól eltérő abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B, valamint a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában; és B csak abban az esetben lehet $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0.

A találmány tárgyát képezik azok a gyógyszerkészítmények is, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal kombinálva gyógykezeléshez hatásos mennyiségben tartalmazzák a fentiekben definiált vegyületek egyikét.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy olyan eljárás is, amellyel kezelni lehet olyan emlősök baktériumos fertőzését, amelyeknek szükségük van ilyen kezelésre. Az eljárás szerint az ilyen kezelésre szoruló emlősök szervezetébe gyógykezeléshez hatásos mennyiségben juttatunk egy hatóanyagot a fentiekben definiált vegyületek közül.

Végül a találmány tárgyát képezik olyan eljárások is, amelyekkel elő lehet állítani a (I) általános képletű 6,11-áthidalt eritromicinszármazékokat.

A találmány részletes ismertetése

Definíciók

Az alábbiakban olyan kifejezések jelentését definiáljuk, amelyek a leírásban és a mellékelt igénypontokban szerepelnek.

A bejelentésben használt "(1-3 szénatomos alkil)-csoport", "(1-6 szénatomos alkil)-csoport" és "(1-12 szénatomos alkil)--csoport" kifejezések olyan telített, egyenes vagy elágazó szénláncú szénhidrogéncsoportokra vonatkoznak, amelyek - az említés sorrendjében - 1-3, 1-6 vagy 1-12 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-molekula egyetlen hidrogénatomjának eltávolítá-

sakor jönnek létre. Az (1-3 szénatomos alkil)-csoportokra példa a metilcsoport, az etilcsoport, a propilcsoport és az izopropilcsoport. Az (1-6 szénatomos alkil)-csoportokra példaként - minden korlátozási szándék nélkül - a metilcsoportot, az etilcsoportot, a propilcsoportot, az izopropilcsoportot, az n-butil-csoportot, a terc-butil-csoportot, a neopentilcsoportot és az n-hexil-csoportot nevezzük meg. Az (1-12 szénatomos alkil)-csoportokra példaként - minden korlátozási szándék nélkül - az előzőekben példaként felsorolt valamennyi csoportot, továbbá az n-heptil-csoportot, az n-oktil-csoportot, az n-nonil-csoportot, az n-decil-csoportot, az n-undecil-csoportot és az n-dodecil-csoportot adjuk meg.

Az "alkiléncsoport" kifejezés egyenes vagy elágazó szénláncú telített szénhidrogénből hidrogénatom eltávolításával leszármaztatható kétvegyértékű csoportra - például metiléncsoportra, 1,2-etilén-csoportra, 1,1-etilén-csoportra, 1,3-propilén-csoportra vagy 2,2-dimetil-propilén-csoportra - vonatkozik.

A "2-12 szénatomos alkenilcsoport" kifejezés olyan egyvegyértékű csoportra vonatkozik, amely 1 - 12 szénatomos, legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó szénhidrogén-molekularészből egyetlen hidrogénatom eltávolításakor keletkezik. Az alkenilcsoportok közé tartozik például az etenilcsoport, a propenilcsoport, a butenilcsoport és az 1-metil-2-buten-1-il-csoport.

A "2-12 szénatomos alkenilén csoport" kifejezés olyan kétvegyértékű csoportra vonatkozik, amely 2 - 12 szénatomos, legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó szénhidrogén-molekularészből két hidrogénatom eltávolításakor keletkezik.

Az alkiléncsoportokra példaként megemlítjük az 1,1-etenil-csoportot, az 1,2-propenil-csoportot, az 1,4-butenil-csoportot és az 1-metil-but-1-én-1,4-il-csoportot.

A bejelentésben használt "1-6 szénatomos alkoxicsoport" kifejezés olyan, a fentiekben definiált 1 - 6 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik, amely oxigénatomon keresztül kapcsolódik az alapmolekula-részhez. Az 1 - 6 szénatomos alkoxicsoportokra példaként - minden korlátozási szándék nélkül - megemlítjük a metoxicsoportot, az etoxicsoportot, a propoxicsoportot, az izopropoxicsoportot, az n-butoxi-csoportot, a terc-butoxi-csoportot, a neopentoxi-csoportot és az n-hexoxi-csoportot.

A bejelentésben használt "1-3 szénatomos alkil-amino-csoport" kifejezés egy vagy két olyan, a fentiekben definiált, 1 - 3 szénatomos alkilcsoportra vonatkozik, amely nitrogénatomon keresztül kapcsolódik az alapmolakula-részhez. Az 1 - 3 szénatomos alkil-amino-csoportokra példaként - minden korlátozási szándék nélkül - a metil-amino-csoportot, a dimetil-amino-csoportot, az etil-amino-csoportot, a dietil-amino-csoportot és a propil-amino-csoportot nevezzük meg.

A bejelentésben használt "aprotikus oldószer" kifejezés olyan oldószerre vonatkozik, amely a protonaktivitás szempontjából viszonylag semleges, vagyis nem hat protondonorként. Korlátozási szándék nélkül megemlítjük, hogy ilyen oldószerek például a következők: a szénhidrogének - például a hexán és a toluol -, a halogénezett szénhidrogének - például a metilén-klorid, az etilén-klorid és a kloroform -, a heteroaril vegyületek - például a tetrahidrofurán és az N-metil-pirrolidinon -, az éterek - például a dietil-éter és a bisz-(metoxi-metil)-éter. Az

ezen a területen dolgozó szakemberek számára ezek a vegyületek jól ismertek, és azok számára, akik a szakmában jártasak, magától értetődik, hogy egyes oldószerek vagy oldószerelegyek alkalmazása adott vegyületek vagy reakciókörülmények esetén előnyös lehet, például olyan tényezőktől függően, mint az egymással reagáló anyagok oldhatósága és reakcióképessége, valamint az előnyös hőmérséklet-tartományok. Az aprotikus oldószerekről további ismereteket lehet szerezni szerves kémiai tankönyvekből vagy ezzel a témával részletesen foglalkozó monográfiákból, így például a John A. Riddick és munkatársai által szerkesztett szakirodalmi helyen: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Szerves oldószerek fizikai tulajdonságai és tisztítási módszeri), 4. kiadás, II., Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986].

A bejelentésben használt "arilcsoport" kifejezés monociklusos vagy biciklusos karbociklusos gyűrűrendszert tartalmazó csoportra vonatkozik, amely - az említés sorrendjében - egy vagy két aromás gyűrűt tartalmazó szénhidrogén-molekularészből egyetlen hidrogénatom eltávolításakor keletkezik. Példaként, korlátozási szándék nélkül megemlítjük, hogy ezek közé az arilcsoportok közé tartozik a fenilcsoport, a naftilcsoport, a tetrahidronaftilcsoport, az indanilcsoport és az indenilcsoport.

Az "ariléncsoport" olyan, kétvegyértékű csoportra vonatkozik, amely az előző bekezdésben definiált aril-molekularészből két hidrogénatom eltávolításakor keletkezik. Az ariléncsoportok közé tartozik például az 1,2-fenil-csoport, az 1,3-fenil-csoport,

az 1,4-fenil-csoport, az 1,2-naftil-csoport, az 1,4-naftil-csoport és az 1,6-naftil-csoport.

A "3-7 szénatomos cikloalkilcsoport" kifejezés olyan, egyvegyértékű csoportra vonatkozik, amely monociklusos vagy biciklusos telített karbociklusos gyűrűvel rendelkező vegyületből egyetlen hidrogénatom eltávolításakor keletkezik. Ilyen csoport például a ciklopropilcsoport, a ciklobutilcsoport, a ciklopentilcsoport, a ciklohexilcsoport és a biciklo[2.2.1]heptil-csoport.

A bejelentésben alkalmazott "halo" és "halogénatom" kifejezések fluoratomra, klóratomra, brómatomra vagy jódatomra vonatkoznak.

Az "alkil-amino-csoport" kifejezés olyan -NHR' általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R' a már definiált alkilcsoport. Az alkil-amino-csoportokra példaként megemlítjük a metil-amino-csoportot, az etil-amino-csoportot és az izopropil--amino-csoportot.

A "dialkil-amino-csoport" kifejezés olyan, -NR'R" általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R' és R" - egymástól függetlenül - a már definiált alkilcsoportok egyike. Ezenkívül R' és R" adott esetben együttesen $-(CH_2)_k$ általános képletű csoportot képezhet, amelyben k - a határértékeket is beleértve - 2 és 6 közötti egész szám. A dialkil-amino-csoportokra példaként megemlítjük a dimetil-amino-csoportot, a dietil-amino-csoportot, a metil-etil-amino-csoportot és a piperidinocsoportot.

A "halogén-alkil-csoport" olyan, a fentiekben már definiált alkilcsoportra vonatkozik, amelyhez egy, kettő vagy három halogénatom kapcsolódik. Ezekre a csoportokra példaként megem-

lítjük a klór-metil-csoportot, a bróm-metil-csoportot és a trifluor--metil-csoportot.

Az "alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés észtercsoportra vonatkozik, vagyis az alkoxicsoport karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik az alapmolekula-részhez. Ilyen csoport például a metoxi-karbonil-csoport és az etoxi-karbonil-csoport.

A "tioalkoxicsoport" kifejezés olyan, korábban már definiált alkilcsoportra vonatkozik, amely kénatomon keresztül kapcsolódik az alapmolekula-részhez.

A bejelentésben használt "karboxaldehidcsoport" kifejezés -CHO képletű csoportra vonatkozik.

A bejelentésben használt "karboxilcsoport" kifejezés $-CO_2H$ képletű csoportra vonatkozik.

A bejelentésben használt "karboxamidocsoport" kifejezés -CONHR'R" általános képletű csoportra vonatkozik, amelyben R' és R" jelentése - egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy alkilcsoport, illetve - adott esetben - R' és R" együttes jelentése $-(CH_2)_k-$ általános képletű csoport is lehet, amelyben k jelentése - a határértékeket is beleértve - 2 és 6 közötti egész szám.

A bejelentésben használt "heteroarilcsoport" kifejezés olyan, 5-10 gyűrűatomot tartalmazó ciklusos aromás csoportra vonatkozik, amelynek gyűrűjében egy atom kénatom, oxigénatom vagy nitrogénatom, és a gyűrűben még 0, 1 vagy 2 atom lehet - egymástól függetlenül - kénatom, oxigénatom vagy nitrogénatom, azzal a megjegyzéssel, hogy a többi gyűrűatom szénatom, és a csoport a molekula fennmaradó részéhez bármelyik gyűrűatomon keresztül kapcsolódhat. Ilyen csoport lehet például a piridilcsoport, a pirazinilcsoport, a pirimidinilcsoport, a pirrolil-

csoport, a pirazolilcsoport, az imidazolilcsoport, a tiazolilcsoport, az oxazolilcsoport, az izoxazolilcsoport, a tiadiazolilcsoport, az oxadiazolilcsoport, a tiofenilcsoport, a furanilcsoport, a kinolinilcsoport és az izokinolinilcsoport.

A "heteroariléncsoport" olyan, kétvegyértékű csoportra vonatkozik, amely a korábban már definiált heteroaril-molekularészből két hidrogénatom eltávolításakor keletkezik. A heteroariléncsoportok közé tartozik például a 2,3-piridil-csoport, a 2,4--piridil-csoport, a 2,6-piridil-csoport, a 2,3-kinolil-csoport, a 2,4--kinolil-csoport, a 2,6-kinolil-csoport, az 1,4-izokinolil-csoport és az 1,6-izokinolil-csoport.

A bejelentésben használt "heterocikloalkilcsoport" kifejezés olyan nemaromás, részben telítetlen vagy teljesen telített, 3-10 tagú gyűrűrendszerre vonatkozik, amely 3 - 8 atomos különálló gyűrűket és olyan biciklusos vagy triciklusos gyűrűrendszereket foglal magában, amelyekben nemaromás gyűrűvel kondenzált 6 tagú aril- vagy heteroarilgyűrűk lehetnek. Ezek közé a heterocikloalkilgyűrűk közé tartoznak az 1 - 3 heteroatomot, mégpedig egymástól függetlenül oxigénatomot, kénatomot és/vagy nitrogénatomot tartalmazó gyűrűk, amelyekben a nitrogén és a kén heteroatom(ok) adott esetben oxidálva, a nitrogén heteroatom(ok) pedig adott esetben kvaternizálva lehet(nek).

A heterociklusos csoportok jellegzetes képviselőiként - minden korlátozási szándék nélkül - a pirrolidinilcsoportot, a pirazolinilcsoportot, a pirazolidinilcsoportot, az imidazolinilcsoportot, az imidazolidinilcsoport, a piperidinilcsoportot, a piperazilcsoportot, az oxazolidinilcsoportot, az izoxazolidinilcsoportot, a

morfolinilcsoportot, a tiazolidinilcsoportot, az izotiazolidinilcsoportot és a tetrahidrofurilcsoportot említjük meg.

A bejelentésben használt "heteroaril-alkil-csoport" kifejezés olyan, a fentiekben definiált heteroarilcsoportra vonatkozik, amely egy 1 - 4 szénatomos alkinilcsoporton keresztül kapcsolódik az alapmolekula-részhez.

A bejelentésben használt "hidroxilcsoportot védő csoport" kifejezés olyan, könnyen eltávolítható csoportra vonatkozik, amely a szakterületen köztudottan alkalmas arra, hogy hidroxilcsoportokat szintetikus eljárások során megvédjen nemkívánatos reakciók lejátszódásától, és ugyanakkor szelektíven eltávolítható. Az ezen a területen dolgozó szakemberek jól ismerik, hogyan kell alkalmazni a hidroxilcsoportok megvédésére alkalmas csoportokat a szintetikus eljárások során egyes, nemkívánatos reakciók lejátszódásának kitett csoportok nemkívánatos reakciókal szembeni megvédésére. Sok ilyen védőcsoport ismeretes, például a következő szakirodalmi helyről: T. H. Greene és P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok szerves szintézisekhez), 2. kiadás, John Wiley & Sons, New York (1991). A hidroxilcsoportok megvédésére alkalmas csoportok közül példaként - vagyis minden korlátozási szándék nélkül - megemlítjük a metil-tio-metil-csoportot, a terc-dimetil-szilil-csoportot, a terc-butil-difenil-szilil-csoportot, valamint az éterkötést tartalmazó csoportokat - így a metoxi-metil-csoportot -, és az észtercsoportokat, például az acetil-benzoil-csoportot.

A bejelentésben használt "ketoncsoport megvédésére alkalmas csoport" kifejezés olyan, könnyen eltávolítható csoportra

vonatkozik, amely a szakterületen köztudottan alkalmas arra, hogy ketocsoportokat szintetikus eljárások során megvédjen nemkívánatos reakciók lejátszódásától, és ugyanakkor szelektíven eltávolítható. Az ezen a területen dolgozó szakemberek jól ismerik, hogyan kell alkalmazni a ketocsoportok megvédésére alkalmas csoportokat a szintetikus eljárások során egyes, nemkívánatos reakciók lejátszódásának kitett csoportok nemkívánatos reakciókkal szembeni megvédésére. Sok ilyen védőcsoport ismeretes, például a következő szakirodalmi helyről: T. H. Greene és P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok szerves szintézisekhez), 2. kiadás, John Wiley & Sons, New York (1991). A ketoncsoportok megvédésére alkalmas csoportok közül példaként - vagyis minden korlátozási szándék nélkül - megemlítjük a ketálokból, az oximokból, az O--helyettesített oximokból - így például az O-benzil-oximból, az O-fenil-tio-metil-oximból és az 1-izopropoxi-ciklohexil-oximból - leszármaztatható csoportokat.

Az "oxocsoport" kifejezés a fentiekben definiált alkilcsoportokban levő egyetlen szénatomhoz kapcsolódó két hidrogénatom egyetlen oxigénatommal való helyettesítésével létrejött csoportra (vagyis karbonilcsoportra) vonatkozik.

A bejelentésben használt "N-védő csoport" kifejezés olyan csoportra vonatkozik, amellyel aminocsoportot kívánunk megvédeni nemkívánatos reakciókkal szemben a szintetikus eljárások során. N-védő csoportokat lehet alkalmazni például karbamátok és amidok megvédésére, beleértve a heteroaril-csoportokat tartalmazó vegyületeket, az N-alkil-származékokat, az amino--acetál-származékokat, az N-benzil-származékokat, az

iminszármazékokat, az enaminszármazékokat és az N--heteroatomot tartalmazó származékokat is. N-védő csoportként előnyös a formilcsoport, az acetilcsoport, a benzoilcsoport, a pivaloilcsoport, a fenil-szulfonil-csoport, a benzilcsoport, a trifenil-metil-csoport (tritilcsoport), a terc-butil-oxi-karbonil-csoport (Boc), a benzil-oxi-karbonil-csoport (Cbz) és a nikotinoilcsoport. Szokásosan alkalmazott N-védő csoportokat ismertetnek a már idézett szakirodalmi helyen [T. H. Greene és P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok szerves szintézisekhez), 2. kiadás, John Wiley & Sons, New York (1991)], amelynek a szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referencia anyagnak tekintjük.

A "védett aminocsoport" kifejezés a fentiekben definiált N--védőcsoportok valamelyikével - például benzoilcsoporttal, acetilcsoporttal, trimetil-szilil-csoporttal, trietil-szilil-csoporttal vagy metoxi-metil-csoporttal - védett aminocsoportot jelent.

A "védett hidroxilcsoport" kifejezés a fentiekben definiált, hidroxilcsoportot védő csoporttal - például formilcsoporttal, acetilcsoporttal, benzoilcsoporttal, pivaloilcsoporttal, fenil--szulfonil-csoporttal, benzilcsoporttal, trimetil-fenil-csoporttal (tritilcsoporttal), terc-butil-oxi-karbonil-csoporttal (Boc) vagy benzil-oxi-karbonil-csoporttal (Cbz) - védett hidroxilcsoportot jelent.

A leírásban használt "protogén szerves oldószer" kifejezés protonátadásra hajlamos oldószerre, például alkoholra - így metanolra, etanolra, propanolra, izopropanolra, n-butanolra vagy terc-butanolra - vonatkozik. Az ezen a területen dolgozó szakemberek számára ezek az oldószerek jól ismertek, és azok

számára, akik a szakmában jártasak, magától értetődik, hogy egyes oldószerek vagy oldószerelegyek alkalmazása adott vegyületek vagy reakciókörülmények esetén előnyös lehet, például olyan tényezőktől függően, mint az egymással reagáló anyagok oldhatósága és reakcióképessége, valamint az előnyös hőmérséklettartományok. Az aprotikus oldószerekről további ismereteket lehet szerezni szerves kémiai tankönyvekből vagy ezzel a témával részletesen foglalkozó monográfiákból, így például a John A. Riddick és munkatársai által kiadott szakirodalmi helyen: Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification (Szerves oldószerek fizikai tulajdonságai és tisztítási módszeri), 4. kiadás, szerkesztő: John A. Riddick és munkatársai, II. kötete, Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986]

A bejelentésben használt "helyettesített arilcsoport" kifejezés olyan, a fentiekben már definiált arilcsoportra vonatkozik, amelynek egy, kettő vagy három hidrogénatomja - egymástól függetlenül - halogénatommal, hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, arilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogén-alkil-csoporttal, tioalkoxicsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil--amino-csoporttal, merkaptocsoporttal, nitrocsoporttal, karboxaldehidocsoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal és/vagy karboxamidocsoporttal van helyettesítve. Ezenkívül bármelyik lehet arilcsoport, heteroarilcsoport vagy heterociklo-alkilcsoport. A helyettesített arilcsoportok közé tartozik a tetrafluor-fenil-csoport és a pentafluor-fenil-csoport is.

A leírásban használt "helyettesített ariléncsoport" olyan, a fentiekben már definiált ariléncsoportra vonatkozik, amelynek egy, kettő vagy három hidrogénatomja - egymástól függetlenül - halogénatommal, hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, arilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogén-alkil-csoporttal, tioalkoxicsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, merkaptocsoporttal, nitrocsoporttal, karboxaldehidocsoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal és/vagy karboxamidocsoporttal van helyettesítve. Ezenkívül bármelyik lehet arilcsoport, heteroarilcsoport vagy heterocikloalkilcsoport. A helyettesített arilcsoportok közé tartozik a tetrafluor-fenil-csoport és a pentafluor-fenil-csoport is.

A leírásban használt "helyettesített heteroarilcsoport" kifejezés olyan, a fentiekben már definiált heteroarilcsoportra vonatkozik, amelynek egy, kettő vagy három hidrogénatomja - egymástól függetlenül - klóratommal, brómatommal, fluoratommal, jódatommal, hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, arilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogén-alkil-csoporttal, tioalkoxicsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, merkaptocsoporttal, nitrocsoporttal, karboxaldehidocsoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal és/vagy karboxamidocsoporttal van helyettesítve. Ezenkívül bármelyik szubsztituens lehet arilcsoport, heteroarilcsoport vagy heterocikloalkilcsoport.

A bejelentésben használt "helyettesített heteroariléncsoport" olyan, a fentiekben már definiált heteroariléncsoportra vonatkozik, amelynek egy, kettő vagy három hidrogénatomja - egymástól függetlenül - klóratommal, brómatommal, fluoratommal, jódatommal, hidroxilcsoporttal, cianocsoporttal, 1 - 3 szénatomos alkilcsoporttal, 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, arilcsoporttal szubsztituált 1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal, halogén-alkil-csoporttal, tioalkoxicsoporttal, aminocsoporttal, alkil-amino-csoporttal, dialkil-amino-csoporttal, acil-amino-csoporttal, merkaptocsoporttal, nitrocsoporttal, karboxaldehidocsoporttal, karboxilcsoporttal, alkoxi-karbonil-csoporttal és/vagy karboxamidocsoporttal van helyettesítve. Ezenkívül bármelyik szubsztituens lehet arilcsoport, heteroarilcsoport vagy heterocikloalkilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekben számos aszimmetrikus központ létezhet. Ha nem teszünk más értelmű megjegyzést, a találmány ismertetésekor tekintetbe vesszük a különböző izomereket és azok elegyeit. Ennek megfelelően, ha egy kötést hullámvonallal ábrázolunk, jelezni kívánjuk, hogy sztereoizomerekből álló elegy vagy egy különálló, meghatározott vagy meg nem határozott orientációjú izomer lehet jelen.

A bejelentésben használt "farmakológiai szempontból elfogadható só" kifejezés olyan sóra vonatkozik, amely a józan orvosi megítélés szerint megfelelő arra, hogy emberek és embernél alacsonyabb rendű állatok szöveteivel érintkeztetve túlzott mértékű mérgezés, irritáció, allergiás reakció stb. kiváltása nélkül alkalmazzák, az előny és a kockázat arányának ésszerű határértékeken belül való tartásával. Farmakológiai szempontból

elfogadható sók jól ismertek a szakterületen. Így például S. M. Berge és munkatársai részletesen ismertetnek farmakológiai szempontból elfogadható sókat [J. Pharmaceutical Sciences, 66., 1-19 (1977)]. Ennek a szakirodalmi helynek a szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referencia anyagnak tekintjük. Ilyen sókat előállíthatunk *in situ* - a találmány szerinti vegyületek végső elválasztása és tisztítása során - vagy külön, a szabad bázis funkciós csoportjának megfelelő szerves savval való reagáltatásával. A farmakológiai szempontból elfogadható, nem mérgező, savaddíciós sókra példaként megemlítjük azokat a sókat, amelyek aminocsoport és szervetlen savak - például sósav, hidrogén-bromid, foszforsav, kénsav és perfluorsav - vagy szerves savak - például ecetsav, oxálsav, maleinsav, borkősav, citromsav, borostyánkősav és malonsav - reagáltatásakor vagy más, a szakterületen szokásosan alkalmazott eljárások - például ioncsere - alkalmazásakor jönnek létre. Farmakológiai szempontból elfogadható egyéb sók például a következők: adipátok, alginátok, aszkorbátok, aszpartátok, benzolszulfonátok, benzoátok, biszulfátok, borátok, butirátok, kámforátok, kámforszulfonátok, citrátok, ciklopentánpropionátok, diglükonátok, dodecil-szulfátok, etánszulfonátok, formátok, fumarátok, glükoheptonátok, glicerofoszfátok, glükonátok, hemiszulfátok, heptanoátok, hexanoátok, hidrogén-jodidok, 2-hidroxi-etánszulfonátok, laktobionátok, laktátok, laurátok, lauril-szulfátok, malátok, maleátok, malonátok, metánszulfonátok, 2-naftalinszulfonátok, nikotinátok, nitrátok, oleátok, oxalátok, palmitátok, pamoátok, pektinátok, perszulfátok, 3-fenil-propionátok, foszfátok, pikrátok, pivalátok,

propionátok, sztearátok, szukcinátok, szulfátok, tartarátok, tiocianátok, p-toluolszulfonátok, undekanoátok és valerátok. Az alkálifémek és az alkáliföldfémek jellegzetes sói például a nátrium-, a lítium-, a kálium-, a kalcium és a magnéziumsók. Megfelelő esetben további, farmakológiai szempontból elfogadható sókat is alkalmazhatunk, mint például ellenionokkal - így halogenidekkel, hidroxiddal, karboxiláttal, szulfáttal, foszfáttal, nitráttal, rövid szénláncú alkánszulfonátcsoporttal és arilszulfonátcsoporttal - képzett nem mérgező ammóniumsókat, kvaterner ammóniumsókat és aminsókat.

A bejelentésben használt "farmakológiai szempontból elfogadható észterek" a természetben in vivo körülmények között hidrolizálódó észterek vagy olyan észterek, amelyek az emberi testben az alapvegyület vagy az alapvegyület valamelyik sójának keletkezése közben könnyen lebomlanak. A megfelelő észterek közé tartoznak például azoknak a farmakológiai szempontból elfogadható alifás karbonsavaknak - mindenekelőtt alkánsavaknak, alkilénsavaknak, cikloalkánsavaknak és alkándikarbonsavaknak - az észterei, amelyekben az alkil--molekularész vagy az alkenil-molekularész előnyös esetben legfeljebb 6 szénatomos. Az egyes észterekre példaként megemlítjük a formátokat, az acetátokat, a propionátokat, a butirátokat, az akrilátokat és az etil-szukcinátokat.

A bejelentésben használt "farmakológiai szempontból elfogadható prodrugok" kifejezés a találmány szerinti vegyületeknek azokra a prodrugjaira vonatkozik, amelyek a józan orvosi megítélés szerint megfelelőek arra, hogy emberek és embernél alacsonyabb rendű állatok szöveteivel érintkeztetve túlzott mértékű

mérgezés, irritáció, allergiás reakció stb. kiváltása nélkül alkalmazzák, az előny és a kockázat arányának ésszerű határértékeken belül való tartásával, és a tervezett felhasználási célra hatásosan alkalmazhatók. Ezek közé a prodrugok közé tartoznak a találmány szerinti vegyületek lehetséges ikerionos formái is. A "prodrug" kifejezés olyan vegyületre vonatkozik, amely in vivo körülmények között könnyen átalakul - például a vérben hidrolizálódik - a már megadott általános képletű alapvegyület keletkezése közben. A prodrugokkal részletesen foglalkoznak a következő két szakirodalmi helyen: T. Higuchi és V. Stella: Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series, 14., továbbá Edward B. Roche és munkatársai: Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987. Ezeknek a szakirodalmi helyeknek a szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referencia anyagnak tekintjük.

Előnyösen alkalmazható vegyületek

A találmány szerinti vegyületek első csoportját a (I) általános képletű 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok képezik. Ezek közül a vegyületek közül előnyösen alkalmazhatók például azok a 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok, amelyek (I) általános képletében E jelentése -CH=CH- csoport, n értéke pedig 1.

A találmány szerinti vegyületek második csoportját a (II) általános képletű 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok képezik. Ezek közül a vegyületek közül előnyösen alkalmazhatók például azok a 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok, amelyek (II) általános képletében E jelentése -CH=CH- csoport, n értéke pedig 1.

Jellegzetes találmány szerinti vegyületek választhatók ki a következők közül:

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = hidrogénatom, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,2--fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2--fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A nincs jelen, B = -N=CH-, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = NH, B = -$(CH_2)_q$ -, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = NH, B = -$(CH_2)_q$ -, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = -$(CH_2)_q$ -, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = -$(CH_2)_q$ -, q = 1, D = 1,3--fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 2, A = -O-, B = -$(CH_2)_q$ -, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -O-, B nincs jelen, D = 3,4-kinoléncsoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 3, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CHOH-(CH_2)_q-$, q = 1, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 1, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 2, A = -NH-, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CH(OH)-(CH_2)_q-$, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 3;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CH(OH)-(CH)(OH)-(CH_2)_q-$, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 1; és

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 1 és n = 1.

Baktériumellenes hatás

Jellegzetes találmány szerinti vegyületek baktériumellenes hatását vizsgáltuk in vitro körülmények között. A vizsgált vegyületet 12 Petri csészében egyre nagyobb hígításban alkalmazva 10-10 ml sterilizált "Brain Heart Infusion" (BHI) agarral (Difco 0418-01-5) kevertük össze. Steers-replikátorblokk alkalmazásá-

val minden egyes lemezt beoltottunk legfeljebb 32 különböző, 1:100 (illetve lassan fejlődő törzsek, például Micrococcus és Streptococcus esetében 1:10) hígításban alkalmazott mikroorganizmussal. A beoltott lemezeket 35-37 °C hőmérsékleten 20-24 óra hosszat inkubáltuk. Ezenkívül az egyes vizsgálatok kezdetén és végén tesztvegyületet nem tartalmazó BHI-agar felhasználásával kontroll-lemezt is készítettünk, továbbá inkubáltunk.

További ellenőrzés, valamint az egyes vizsgálatok összehasonlíthatóságának biztosítása céljából még egy lemezt készítettünk és inkubáltunk amely egy, a vizsgált vegyülettel azonos antibiotikumcsoportba sorolt vegyületet tartalmazott, amellyel szemben ismertek voltak a tesztelt organizmusok érzékenységi görbéi. Ez a vegyület az A-eritromicin volt.

Inkubálás után az egyes lemezeket szemrevételezéssel ellenőriztük. Meghatároztuk a minimális gátlási koncentrációt (MIC), vagyis azt a legkisebb hatóanyag-koncentrációt, amely a beoltási folton a kontrolltenyészettel összehasonlítva nem növekvő, kissé zavaros vagy szórványosan elkülönült telepeket eredményez. Ennek a vizsgálatnak az 1. táblázatban látható eredményei igazolják a találmány szerinti vegyületek baktériumellenes hatását.

1. táblázat

Egyes kiválasztott vegyületek baktériumellenes hatása (minimális gátlási koncentrációk)

Mikroorganizmusok	A mikroorganizmusok jelölése	A-eritromicin
Staphylococcus aureus ATC 6538P	AA	0,2
Staphylococcus aureus A5177	BB	3,1
Staphylococcus aureus A5278	CC	>100
Staphylococcus aureus CMX 642A	DD	0,39
Staphylococcus aureus NCTC10649M	EE	0,39
Staphylococcus aureus CMX 553	FF	0,39
Staphylococcus aureus 1775	GG	>100
Staphylococcus epidermidis 3519	HH	0,39
Enterococcus faecium ATCC 8043	II	0,05
Streptococcus bovis A-5169	JJ	0,02
Streptococcus agalactiae CMX 508	KK	0,05
Streptococcus pyogenes EES61	LL	0,05
Streptococcus pyogenes 930	MM	>100

1. táblázat (folytatás)

Mikroorganizmusok	A mikroorganizmusok jelölése	A-eritromicin
Streptococcus pyogenes PIU 2548	NN	6,2
Micrococcus luteus ATCC 9341	OO	0,05
Micrococcus luteus ATCC 4698	PP	0,2
Escherichia coli JUHL	QQ	>100
Escherichia coli SS	RR	0,78
Escherichia coli DC-2	SS	>100
Candida albicans CCH 442	TT	>100
Mycobacterium smegmatis ATCC 114	UU	3,1
Nocardia Asteroides ATCC9970	VV	0,1
Haemophilis Influenzae DILL AMP R	WW	4
Streptococcus Pheumoniae ATCC6303	XX	0,06
Streptococcus Pheumoniae GYR 1171	YY	0,06
Streptococcus Pheumoniae 5979	ZZ	>128
Streptococcus Pheumoniae 5649	ZZA	16

1. táblázat (folytatás)

Egyes kiválasztott vegyületek baktériumellenes hatása (minimális gátlási koncentrációk)

Az organizmus kódja	4. példa szerinti vegyület	6. példa szerinti vegyület	10. példa szerinti vegyület	11. példa szerinti vegyület	12. példa szerinti vegyület	13. példa szerinti vegyület
AA	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
BB	25	12.5	25	50	0,78	6,2
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100
DD	1,56	1,56	6,2	3,1	0,78	1,56
EE	-	1,56	6,2	-	0,78	1,56
FF	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
GG	>100	>100	100	>100	>100	>100
HH	1,56	0,78	6,2	3,1	0,78	1,56
II	0,39	0,39	0,78	0,2	0,1	0,2
JJ	0,2	0,1	0,39	0,1	0,05	0,1
KK	0,2	0,1	0,39	0,1	0,1	0,39
LL	0,39	0,2	0,78	0,2	0,05	0,2
MM	>100	>100	25	>100	50	25
NN	12,5	12,5	6,2	12,5	0,39	12,5
OO	0,2	0,1	0,39	0,2	0,2	0,2
PP	1,56	0,78	1,56	3,1	0,39	0,39
QQ	100	100	>100	>100	>100	>100
RR	6,2	3,1	6,2	6,2	1,56	25
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3,1	0,39	0,39	0,2	0,78	0,2
VV	0,2	0,39	1,56	0,2	0,78	0,78
WW	16	8	64	32	16	16
XX	0,03	0,03	0,12	0,12	0,25	0,5
YY	0,03	0,03	0,25	0,25	0,125	0,5
ZZ	>128	>128	64	>128	128	64
ZZA	16	16	8	32	1	4

* A hiányzó adatokat "-" jelzi.

1. táblázat (folytatás)

Egyes kiválasztott vegyületek baktériumellenes hatása (minimális gátlási koncentrációk)

Az organizmus kódja	14. példa szerinti vegyület	15. példa szerinti vegyület	16. példa szerinti vegyület	17. példa szerinti vegyület	18. példa szerinti vegyület	19. példa szerinti vegyület
AA	0,2	0,39	0,39	0,1	0,78	0,39
BB	3,1	3,1	0,39	6,2	0,78	3,1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0,2	0,39	0,39	0,2	0,78	0,78
EE	0,39	0,78	0,39	0,2	0,78	0,78
FF	0,2	0,39	0,39	0,1	0,78	0,78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0,2	0,39	0,39	0,2	1,56	0,78
II	0,1	0,1	0,2	0,05	0,39	0,1
JJ	0,05	0,05	0,2	0,01	0,2	0,02
KK	0,05	0,05	0,2	0,01	0,2	0,05
LL	0,05	0,1	0,2	0,02	0,2	0,05
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	6,2	6,2	0,39	25	1,56	12,5
OO	0,05	0,05	0,2	0,02	0,39	0,05
PP	0,39	0,39	0,39	0,1	0,78	0,78
QQ	50	>100	>100	>100	>100	25
RR	0,78	3,1	0,78	0,78	1,56	0,78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0,78	1,56	6,2	0,2	12,5	0,39
VV	0,05	0,1	0,39	0,02	0,78	0,05
WW	8	32	32	8	128	8
XX	0,03	0,03	0,25	0,015	1	0,03
YY	0,03	0,03	0,25	0,015	0,5	0,03
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>128
ZZA	16	16	0,5	8	2	16

* A hiányzó adatokat "-" jelzi.

1. táblázat (folytatás)

Egyes kiválasztott vegyületek baktériumellenes hatása (minimális gátlási koncentrációk)

Az organizmus kódja	20. példa szerinti vegyület	21. példa szerinti vegyület	22. példa szerinti vegyület	24. példa szerinti vegyület
AA	3,1	1,56	1,56	0,78
BB	12,5	1,56	12,5	25
CC	>100	>100	>100	>100
DD	3,1	3,1	1,56	1,56
EE	3,1	3,1	1,56	1,56
FF	3,1	3,1	1,56	0,78
GG	>100	>100	>100	>100
HH	3,1	1,56	1,56	1,56
II	0,2	0,2	0,2	0,2
JJ	0,2	0,1	0,05	0,1
KK	0,39	0,1	0,1	0,1
LL	0,2	0,1	0,1	0,1
MM	100	>100	>100	>100
NN	25	0,78	12,5	12,5
OO	0,2	0,2	0,1	0,1
PP	0,78	0,39	0,39	1,56
QQ	>100	>100	100	100
RR	3,1	1,56	0,78	6,2
SS	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100
UU	0,39	6,2	0,78	0,39
VV	0,2	0,39	0,1	0,1
WW	8	64	4	16
XX	0,25	0,25	0,06	0,03
YY	0,25	0,25	0,06	0,03
ZZ	128	>128	>128	128
ZZA	1	2	16	16

* A hiányzó adatokat "-" jelzi.

Gyógyszerkészítmények

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények egy vagy több, farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal együtt formálva gyógykezeléshez hatásos mennyiségben tartalmaznak találmány szerinti vegyületet. A bejelentésben használt "farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyag" nem mérgező, inert, szilárd, félig szilárd vagy cseppfolyós töltőanyagra, hígítóanyagra, kapszulázóanyagra vagy bármilyen más típusú formálási segédanyagra vonatkozik. A farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyagként alkalmazható anyagok közé tartoznak például a cukrok - így a laktóz, a glükóz és a szacharóz -, a keményítők - így a kukoricakeményítő és a burgonyakeményítő -, a cellulóz és származékai - így a nátrium-karboxi-metil-cellulóz, az etil-cellulóz és a cellulóz-acetát -, a porított tragakant, a malátás zselatin, a talkum, olyan kötőanyagok, mint a kakaóvaj és a kúpokhoz használt viaszok, olyan olajok, mint a földimogyoró-olaj, a gyapotmagolaj, a napraforgóolaj, a szezámolaj, az olívaolaj, a kukoricaolaj és a szójababolaj, a glikolok - így a propilénglikol -, az észterek - így az etil-oleát és az etil-laurát -, az agar, a pufferanyagok - így a magnézium-hidroxid és az alumínium-hidroxid -, az alginsav, így a lázkeltő anyagoktól mentes víz, az izotóniás sóoldat, a Ringer-oldat, az etil-alkohol és a foszfátos pufferoldatok. A találmány szerinti gyógyszerkészítményekben a formálást végző szakember megítélésétől függően más nem mérgező, kompatibilis anyagok is jelen lehetnek: csúsztatóanyagok - például nátrium-lauril-szulfát és magnézium-sztearát -, színezőanyagok, a hatóanyag felszabadulását elősegítő anyagok, bevonóanyagok, édesítőszerek,

zamatanyagok, illatanyagok, konzerválószerek, és oxidációgátló adalékok. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények emberek és más állatok szervezetében orálisan, rektálisan, parenterálisan, intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, bukkálisan, helyileg (porok, kenőcsök vagy cseppek formájában) vagy szájon, illetve orron keresztül alkalmazható permet formájában juttathatók be.

A szájon keresztül alkalmazható cseppfolyós adagolású formák közé tartoznak a farmakológiai szempontból elfogadható emulziók, mikroemulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A cseppfolyós adagolási formák a hatóanyagokon kívül tartalmazhatnak még gyógyszerkészítéshez szokásosan alkalmazott inert hígítóanyagokat, például vizet vagy más oldószereket, mobilizálószereket és emulgeálószereket - például etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilénglikolt, 1,3-butilénglikolt, dimetil-formamidot, olajokat - mindenekelőtt a gyapotmagolajat, földimogyoró-olajat, kukoricaolajat, csíraolajat, olívaolajat, ricinusolajat, szezámolajat -, glicerint, tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilénglikolokat, valamint zsírsavat, szorbitán-észtereket, és a felsoroltakból készíthető elegyeket. Az orális készítmények az inert hígítóanyagokon kívül tartalmazhatnak még más segédanyagokat is, így például nedvesítőszereket, emulgeáló- és szuszpendálószereket, édesítőszereket, ízesítőszereket és illatanyagokat.

Injektálható készítmények - például steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenziók - megfelelő diszpergálószerek vagy nedvesítőszerek és szuszpendálószerek alkalmazásával, a

szakterületen ismert módon formálhatók. A stabil injektálható készítmény lehet nem mérgező, a parenterális alkalmazás szempontjából elfogadható hígítószerrel vagy oldószerrel készített steril, injektálható oldat, szuszpenzió vagy emulzió is, így például 1,3-butándiolos oldat. Az elfogadható, tehát alkalmazható vivőanyagok és oldószerek közé tartozik a víz, a Ringer-oldat és az Amerikai Egyesült Államok gyógyszerkönyvi előírásainak megfelelő izotóniás nátrium-klorid-oldat. Ezenkívül hagyományosan alkalmazott steril zsíros olajokat is felhasználunk oldószerként vagy szuszpendálóközegként. Erre a célra bármilyen édeskés zsíros olaj felhasználható, beleértve a szintetikus mono- és diglicerideket is. Mindezeken kívül az injektálható készítmények előállításához felhasználhatunk még zsírsavakat - például olajsavat - is.

Az injektálható készítményeket sterilizálhatjuk például baktériumokat visszatartó szűrőn való átszűréssel vagy olyan sterilizálószerek steril szilárd kompozíciók formájában való bekeverésével, amelyek közvetlenül a felhasználás előtt feloldhatók a sterilizálni kívánt vízben vagy más injektálható közegben.

A gyógyszer hatásának meghosszabbítása céljából gyakran lassítani kell a hatóanyag felszívódását a bőr alá vagy az izomba befecskendezett injekcióból. A hatóanyag felszívódását lassíthatjuk, ha a rossz vízoldhatóságú kristályos vagy amorf hatóanyag cseppfolyós szuszpenzióját alkalmazzuk. A hatóanyag felszívódása így oldódási sebességétől függ, amely viszont a kristályméret és a kristályforma függvénye. A parenterális alkalmazott kiszerelésű hatóanyag felszívódását úgy is késleltethetjük, hogy a hatóanyagot olaj vivőanyagban oldjuk fel vagy

szuszpendáljuk. Hosszú ideig ható injektálható kiszerelési formákat készíthetünk olyan módon, hogy a hatóanyagot biológiailag lebontható polimerekbe - például polilaktid--poliglikolidba - mikrokapszulázzuk. A hatóanyag és a polimer mennyiségi arányától, valamint az alkalmazásra kerülő adott polimer jellegétől függően szabályozni lehet a hatóanyag felszabadulásának a sebességét. Egyéb biológiailag lebontható polimert is lehet alkalmazni, például poliortoésztereket és polianhidrideket. Készíthetünk hosszú ideig ható kiszerelési formákat úgy is, hogy a hatóanyagot a tesztszövetekkel kompatibilis liposzómákban vagy mikroemulziókban tartjuk csapdában.

A rektális vagy vaginális alkalmazásra készült kompozíciók előnyös esetben kúpok, amelyeket úgy állíthatunk elő, hogy találmány szerinti hatóanyagokat összekeverjük olyan megfelelő nem-irritáló kötőanyagokkal vagy hordozóanyagokkal - például kakaóvajjal, polietilénglikollal vagy kúpviasszal -, amelyek a környezet hőmérsékletén szilárdak, de a test hőmérsékletén cseppfolyóssá válnak, így a végbél vagy a hüvely üregében megolvadnak, és felszabadul a hatóanyag.

Az orálisan alkalmazható szilárd adagolási formák közé tartoznak a tabletták, a pirulák, a porok és a granulátumok. Ezekben a szilárd adagolási formákban a hatóanyag össze van keverve legalább egy inert, farmakológiai szempontból elfogadható kötőanyaggal vagy hordozóanyaggal, például nátrium--citráttal vagy dikalcium-foszfáttal és/vagy

a) töltőanyagokkal vagy szaporítóanyagokkal, például keményítőkkel, laktózzal, szacharózzal, glükózzal, mannittal és/vagy kovasavval;

b) kötőanyagokkal, például karboxi-metil-cellulózzal, alginátokkal, zselatinnal, poli(vinil-pirrolidinon)-nal, szacharózzal és/vagy akácmézgával;

c) nedvesítőszerekkel, például glicerinnel;

d) szétesést elősegítő adalékokkal, például agar-agarral, kalcium-karbonáttal, burgonya- vagy tápiókakeményítővel; alginsavval, bizonyos szilikátokkal és/vagy nátrium-karbonáttal;

e) oldódást gátló anyagokkal, például parafinnal;

f) felszívódást gyorsító adalékokkal, például kvaterner ammóniumvegyületekkel;

g) nedvesítőszerekkel, például cetil-alkohollal és/vagy glicerin-monosztearáttal;

h) abszorbensekkel, például kaolinnal és/vagy bentonit agyaggal; és

i) csúsztatóanyagokkal, például talkummal, kalcium--sztearáttal, magnézium-sztearáttal, szilárd polietilénglikolokkal és/vagy nátrium-lauril-szulfáttal,

vagy a felsoroltakból készíthető elegyekkel.

Kapszulák, tabletták és pirulák esetében az adagolási formák pufferanyagokat is tartalmazhatnak.

Hasonló típusú szilárd kompozíciókat kötőanyagok - például laktóz vagy tejcukor -, valamint nagy molekulatömegű polietilén--glikolok és más hasonló anyagok felhasználásával lehet alkalmazni töltetként is lágy- és keményzselatin-kapszulákban.

Az olyan szilárd adagolási formákat, mint a tabletták, drazsék, kapszulák, pirulák és granulátumok, elő lehet állítani bevonatokkal és védőburkolatokkal - például bélben oldódó bevonatokkal és más, a gyógyszerformálással foglalkozó szakembe-

rek számára jólismert bevonatokkal - ellátott kiszerelési formában is. Ezek a kiszerelési formák adott esetben a készítményeket átlátszatlanná tevő adalékanyagokat is tartalmazhatnak, és olyan kompozíciókból állhatnak, amelyekből a hatóanyag - adott esetben késleltetett módon - kizárólag vagy preferenciálisan a béltraktus egy bizonyos részében szabadul fel. Az alkalmazható beágyazókompozíciókra példaként megemlítjük a polimer anyagokat és a viaszokat.

Hasonló típusú szilárd kompozíciókat kötőanyagok - például laktóz vagy tejcukor -, valamint nagy molekulatömegű polietilén-glikolok és más hasonló anyagok felhasználásával lehet alkalmazni töltetként is lágy- és keményzselatin-kapszulákban.

A hatóanyagokat egy vagy több fent említett segédanyaggal együtt mikrokapszulázott formában is ki lehet szerelni. A szilárd adagolási formák közül a tablettákat, a drazsékat, a kapszulákat, a pirulákat és a granulátumokat bevonatokkal és védőburkolatokkal - például bélben oldódó bevonatokkal, a hatóanyag felszabadulását szabályozó bevonatokkal és más, a gyógyszer formálással foglalkozó szakemberek számára jól ismert bevonatokkal - ellátva is ki lehet szerelni. Ezekben a szilárd adagolási formákban a hatóanyag össze lehet keverve legalább egy inert hígítóanyaggal, például szacharózzal, laktózzal vagy keményítővel. Az ilyen adagolási formák a szokásos gyakorlat szerint tartalmazhatnak további, az inert hígítóanyagoktól eltérő adalékokat is, például a tablettázást elősegítő csúsztatóanyagokat és más, tablettázási segédanyagokat, így magnézium-sztearátot és mikrokristályos cellulózt is. Kapszulák, tabletták és pirulák esetében az adagolási formák tartalmazhatnak

pufferanyagokat, valamint adott esetben a készítményeket átlátszatlanná tevő adalékokat is. Ezek a kiszerelési formák készülhetnek olyan kompozícióból is, amelyből a hatóanyag(ok) - adott esetben késleltetett módon - kizárólagosan vagy preferenciálisan a béltraktus egy bizonyos részében szabadulnak fel. A felhasználható beágyazókompozíciókra példaként megemlítjük a polimer anyagokat és a viaszokat.

A találmány szerinti hatóanyagok helyi vagy bőrön keresztüli alkalmazására megfelelő adagolási formák közé tartoznak a kenőcsök, a paszták, a krémek, a lemosószerek, a gélek, a porok, az oldatok, a permetek, az inhalálószerek és a bőrtapaszok. A hatóanyagot steril körülmények között összekeverjük farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal, és - kívánt esetben - bármilyen szükséges tartósítószerrel vagy pufferanyaggal. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények lehetnek szem- és fülkezelésre alkalmas kiszerelési formák is, így például fülcseppek, szemkenőcsök, valamint porok és oldatok.

A kenőcsök, a paszták, a krémek és a gélek a találmány szerinti hatóanyagon kívül tartalmazhatnak még segédanyagokat is, így például állati és növényi eredetű zsírokat és olajokat, viaszokat, paraffinokat, keményítőt, tragakantot, cellulóz-származékokat, polietilénglikolokat, szilikonokat, bentonitokat, kovasavat, talkumot és cink-oxidot, valamint a felsoroltakból készíthető elegyeket.

A porok és a permetek a találmány szerinti hatóanyagokon kívül tartalmazhatnak még olyan segédanyagokat is, mint a laktóz, a talkum, a kovasav, az alumínium-hidroxid, a kalcium-szilikát és a poliamidpor, valamint a felsoroltakból készíthető

keverék. A permetek ezenkívül tartalmazhatnak még szokásosan alkalmazott hajtószereket is, például klórozott és fluorozott szénhidrogéneket.

A bőrön keresztül ható tapaszoknak megvan az az előnyük, hogy a hatóanyagot szabályozott formában juttatják be a szervezetbe. Ilyen adagolási formákat úgy készíthetünk, hogy a hatóanyagot megfelelő közegben feloldjuk vagy diszpergáljuk. Felszívódást fokozó adalékanyagokat is használhatunk, hogy növeljük a bőrön keresztül áthaladó hatóanyag tömegsebességét. Az átáramlási sebesség csökkenthető sebességcsökkentő membrán alkalmazásával vagy a hatóanyag polimer mátrixban vagy gélben való diszpergálásával.

A találmány tárgyát képező kezelési eljárások szerint embereknél és az embereknél alacsonyabb rendű emlős állatoknál a baktériumfertőzések megelőzhetők vagy kezelhetők, ha az emberek és az állatok szervezetébe a gyógyhatás kifejtéséhez elegendő mennyiségben, a kívánt eredmény eléréséhez szükséges ideig juttatunk be találmány szerinti hatóanyagokat. Az, hogy egy találmány szerinti hatóanyagot "a gyógyászatilag hatásos mennyiségben" alkalmazunk, azt jelenti, hogy a vegyület mennyisége elegendő ahhoz, hogy baktériumfertőzések esetén bármilyen gyógykezelést a várható kedvező hatásokhoz mérten elfogadható kockázatvállalással lehet végrehajtani. Magától értetődik azonban, hogy a találmány szerinti hatóanyagok és készítmények naponta felhasznált teljes mennyiségét - józan orvosi megítélés alapján - a kezelést végző orvos határozza meg. Egy adott beteg esetében a gyógykezeléshez megfelelő egyéni dózisszint különböző tényezőktől függ: a kezelendő rendelle-

nességtől, a rendellenesség súlyosságától, az adott alkalmazott hatóanyag aktivitásától, az alkalmazott speciális készítménytől, a beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől és étrendjétől, az alkalmazás időtartamától, az alkalmazás módjától, az alkalmazott speciális kiválasztási sebességétől, a kezelés időtartamától, az adott alkalmazott hatóanyaggal kombináció formájában vagy egyidejűleg felhasznált gyógyszerektől és más, a gyógyászattal foglalkozó szakemberek által jól ismert tényezőktől.

A találmány szerinti vegyületek teljes napi dózisa emberek vagy más emlős állatok kezelése esetén - egységdózisok vagy osztott dózisok formájában alkalmazva - például 0,01 - 50 mg/kg testtömeg, többnyire 0,1 - 25 mg/kg testtömeg. Az egységdózisok formájában kiszerelt készítmények ezeket mennyiségeket vagy a napi dózis összeállításához ezeknek a mennyiségeknek a törtrészeit tartalmazhatják. A találmány tárgyát képező kezelési módszerek szerint a kezelésre szoruló beteg szervezetébe naponta általában körülbelül 10 - 2000 mg mennyiségben juttatnak be - egy vagy több dózis formájában - találmány szerinti hatóanyago(ka)t.

A találmány szerinti eljárással úgy állítunk elő olyan vegyületeket, amelyek (I) vagy (II) általános képletében m, n, R^p, A, B és D jelentése a már megadott, E pedig nincs jelen a molekulában, vagy jelentése -CH=CH- képletű csoport, hogy

(a) (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és H_2N-$(CH_2)_m$-

-A-B-D-X^1 általános képletű vegyületet - ebben az általános képletben m, A, B jelentése a már megadott, D jelentése is a már megadott, X^1 jelentése pedig kilépőatom vagy kilépőcsoport - reagáltatva (12) általános képletű első intermedier vegyületet állítunk elő; és

(b) az (a) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

A fentiekben ismertetett eljárás egyik előnyös megvalósítása szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) általános képletében m, n, R^p, A, B és D jelentése a korábban már megadott, E nincs jelen a molekulában vagy jelentése -CH=CH- képletű csoport, U pedig 4"-R^p-O-kladinóz.

A fentiekben ismertetett eljárás egy másik előnyös megvalósítása szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (II) általános képletében m, n, R^p, A, B és D jelentése a már megadott, E nincs jelen a molekulában vagy jelentése -CH=CH- képletű csoport, U és U' pedig azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képeznek.

A fentiekben ismertetett eljárás egyik még előnyösebb változata szerint az (a) lépésben 2-[(2-jód-fenil)-metoxi]-etil-amint alkalmazunk.

Egy másik módszer szerint úgy állítunk elő olyan vegyületeket, amelyek (I) vagy (II) általános képletében m, n, R^p, A, B és D jelentése a már megadott, E pedig nincs jelen a molekulában vagy jelentése -CH=CH- képletű csoport, hogy

(a) (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amely-

hez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ általános képletű vegyületet - ebben az általános képletben m és A jelentése a már megadott, X^2 pedig hidrogénatom - reagáltatva (11) általános képletű második intermedier vegyületet állítunk elő;

(b) az (a) lépésben kapott intermedier vegyületet $B'-D-X^1$ általános képletű vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben X^1 jelentése kilépő atom vagy csoport, B' a B prekurzor-molekularésze, D jelentése pedig a már megadott - egy másik (12) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő; és

(c) a (b) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

Az előző bekezdésben ismertetett eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) általános képletében U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz. Az előző bekezdésben ismertetett eljárás egyik még előnyösebb megvalósítási módja szerint az (a) lépésben $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ általános képletű vegyületként hidrazint vagy etilén-diamint alkalmazunk.

Egy további módszer szerint, amely olyan vegyületek előállítására, amelyek (I) vagy (II) általános képletében m, n, R^p, A, B és D jelentése a már megadott, E pedig nincs jelen a molekulában vagy jelentése -CH=CH- képletű csoport,

(a) (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és $H_2N-(CH_2)_m-$

-A-X^2 általános képletű vegyületet - ebben az általános képletben m és A jelentése a már megadott, X^2 pedig N-védő csoport - reagáltatva (11) általános képletű második intermedier vegyületet állítunk elő;

(b) az (a) lépésben kapott intermedier vegyületet B'-D-X^1 általános képletű vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben X^1 jelentése kilépő atom vagy csoport, B' a B prekurzor-molekularésze, D jelentése pedig a már megadott - egy másik (13) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő; és

(c) a (b) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

Az előző bekezdésben ismertetett eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) általános képletében U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz.

A találmány szerinti eljárás még egy további eljárásváltozata szerint úgy állítunk elő olyan vegyületeket, amelyek (I) vagy (II) általános képletében A, B és D jelentése a már megadott, E jelentése a korábban már definiált (2) - (8) választási lehetőségekre korlátozódik, hogy

(a) (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, R^p jelentése hidroxilcsoportot védő csoport, U' jelentése hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képez -, és H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D-X^3 általános képletű vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben m, A, B és D jelentése a már megadott - az X^3 szubsztituens pedig olyan csoport, amelynek -$(CH_2)_r$-Y általános képletében r

jelentése a már megadott, Y jelentése pedig N-prekurzor, acil-prekurzor, hidroxilcsoport vagy $-CH_2-I$ képletű molekularész - reagáltatva (16) általános képletű első intermedier vegyületet állítunk elő,

(b) az (a) lépésben előállított első intermedier vegyületet kettőskötés módosítására alkalmas vegyülettel kezelve (17) általános képletű második intermedier vegyületet állítunk elő - a (17) általános képletben R' jelentése E-prekurzor; és

(c) a (b) lépésben kapott vegyületet ciklizáljuk.

Az utolsóként ismertetett eljárás egyik előnyös megvalósítási módja szerint olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) általános képletében U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz.

Rövidítések

A reakcióvázlatok és a példák ismertetésekor használt rövidítések a következők: DMF = dimetil-formamid, DMSO = dimetil-szulfoxid, EtOH = etanol; HOAc = ecetsav, MeOH = metanol, $NaN(TMS)_2$ = nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid, és THF = tetrahidrofurán.

Szintetikus eljárások

A találmány szerinti vegyületek és eljárások jobban megismerhetők az 1.-5. reakcióvázlatok alapján, amelyek azokat az eljárásokat szemléltetik, amelyekkel a találmány szerinti eritromicinszármazékok előállíthatók. A találmány szerinti vegyületeket az alábbiakban ismertetésre kerülő tipikus eljárásokkal állítjuk elő. A, B, D, E, m, n és R^p jelentése a már megadott. Az 1.-5. reakcióvázlatokat az alábbi szövegrészben mutatjuk be.

Az 1.-5. reakcióvázlatokon szemléltetjük a találmány szerinti (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítását A-

-eritromicinből. A védett A-eritromicin előállítását a 4 990 602 sz., a 4 331 803 sz. a 4 680 368 sz. és a 4 670 549 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírások ismertetik. Ezeknek a leírásoknak a szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referenciaanyagnak tekintjük csakúgy, mint a 260 938 sz. európai szabadalmi bejelentés szövegét.

Az 1. reakcióvázlaton látható, hogy az (1) képletű vegyületek C-9-karbonil-csoportját oximokkal megvédve olyan vegyületeket kapunk, amelyek (2) általános képletében V jelentése $=N-O-R^a$ vagy $=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a$ általános képletű csoport, amelyben R^a jelentése a már megadott, R^b és R^c jelentése - egymástól függetlenül - (a) hidrogénatom, (b) helyettesítetlen 1 - 12 szénatomos alkilcsoport, (c) arilcsoporttal helyettesített 1 - 12 szénatomos alkilcsoport vagy (d) helyettesített arilcsoporttal helyettesített 1 - 12 szénatomos alkilcsoport; vagy R^b és R^c azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3 - 12 szénatomos cikloalkilgyűrűt képez. Az egyik, karbonilcsoport megvédésére különösen előnyösen alkalmazható V védőcsoport az oxim-(1-izopropoxi-ciklohexil)-O-csoport.

A (2) általános képletű vegyület 2'-es és 4"-es helyzetben levő hidroxilcsoportjait hidroxilcsoportok megvédésére alkalmas vegyülettel való reagáltatás útján - például a T. W. Greene és P.G.M. Wuts által ismertetett módon [Protective Groups in Organic Synthesis (Védőcsoportok szerves szintézisekben), 2. kiadás, John Wiley & Son, Inc., (1991)] védjük meg. Ennek a könyvnek a szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referenciaanyagnak tekintjük. Hidroxilcsoportokat például meg lehet védeni olyan módon, hogy a hidroxilcsoportot tartalmazó vegyü-

letet aprotikus oldószerben ecetsavanhidriddel, benzoesavanhidriddel, klór-hangyasav-benzil-észterrel, hexametil-diszilazánnal vagy trialkil-szilil-kloriddal reagáltatjuk. Az aprotikus oldószerekre példaként megemlítjük a diklór-metánt, a kloroformot, a DMF-t, a tetrahidrofuránt (THF), az N-metil-pirrolidont, a dimetil-szulfoxidot, a dietil-szulfoxidot, az N,N-dimetil-formamidot, az N,N-dimetil-acetamidot, a hexametil-foszforsav-triamidot, valamint a felsorolt oldószerek valamelyikének éterrel, tetrahidrofuránnal, 1,2-dimetoxi-etánnal, acetonitrillel, etil-acetáttal, acetonnal és más hasonló oldószerekkel képzett elegyét. Az aprotikus oldószerek nem befolyásolják hátrányosan a reakciót. Aprotikus oldószerként célszerűen diklór-metánt, kloroformot, dimetil-formamidot, tetrahidrofuránt (THF), N-metil-pirrolidinont vagy a felsorolt oldószerekből képezhető elegyet használunk. A (2) általános képletű vegyületek 2'-es és 4"-es helyzetben levő hidroxilcsoportjainak egymást követő vagy egyidejű megvédésével olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (3) általános képletében R^p jelentése hidroxilcsoportot védő csoport. R^p védőcsoportként előnyösen alkalmazható az acetilcsoport, a benzoilcsoport és a trimetil-szilil-csoport.

A (3) általános képletű vegyület 6-hidroxil-csoportját ezután bázis jelenlétében alkilezőszerrel alkilezve megkapjuk a (4) általános képletű vegyületet. Alkilezőszerként alkil-kloridokat, alkil-bromidokat, alkil-jodidokat vagy alkil-szulfonátokat használhatunk. A jellegzetes alkilezőszerek közé tartoznak például a következők: allil-bromid, propargil-bromid, benzil-bromid, 2-fluor-etil-bromid, 4-nitro-benzil-bromid, 4-klór-benzil-bromid, 4-

-metoxi-benzil-bromid, α-bróm-p-tolunitril, cinnamil-bromid, metil-4-bróm-krotonát, krotil-bromid, 1-bróm-2-pentén, 3-bróm-1--propenil-fenil-szulfon, 3-bróm-1-(trimetil-szilil)-1-propin, 3--bróm-2-oktin, 1-bróm-2-butin, 2-pikolil-klorid, 3-pikolil-klorid, 4--pikolil-klorid, 4-(bróm-metil)-kinolin, bróm-acetonitril, epiklórhidrin, bróm-fluor-metán, bróm-nitro-metán, metil-bróm--acetát, metoxi-metil-klorid, bróm-acetamid, 2-bróm-acetofenon, 1-bróm-2-butanon, bróm-2-butanon, bróm-klór-metán, bróm--metil-fenil-szulfon és 1,3-dibróm-1-propén. Az alkil--szulfonátokra példaként megemlítjük az allil-O-tozilátot, a 3--fenil-propil-O-trifluor-metánszulfonátot, és az n-butil-O--metánszulfonátot. Az aprotikus oldószerekre példaként a dimetil-szulfoxidot, a dietil-szulfoxidot, az N,N-dimetil-formamidot, az N,N-dimetil-acetamidot, az N-metil-2-pirrolidont, a hexametil--foszforsav(V)-triamidot, a felsorolt oldószerekből készíthető elegyeket, valamint a felsorolt oldószerek bármelyikének éterrel, tetrahidrofuránnal, 1,2-dimetoxi-etánnal, acetonitrillel, etil--acetáttal, acetonnal és más hasonló oldószerekkel képzett elegyeit nevezzük meg.

A felhasznált bázisokra példaként megemlítjük a kálium--hidroxidot, a cézium-hidroxidot, a tetraalkil-ammónium--hidroxidot, a nátrium-hidridet, a kálium-hidridet, a kálium--izopropoxidot, a kálium-terc-butoxidot és a kálium-izobutoxidot.

Előnyösen alkalmazhatók az R szubsztituensein allilcsoportot tartalmazó találmány szerinti (4) általános képletű intermedier vegyületek.

Ezután a szakirodalomban közölt, például a T. W. Greene és P.G.M. Wuts által ismertetett eljárások egyike szerint

[Protective Groups in Organic Synthesis, 2. kiadás, John Wiley & Son, Inc., (1991)] eltávolítjuk mind a 2'-hidroxil-csoport, mind a 4"-hidroxil-csoport védőcsoportját. A hivatkozott szakirodalmi hely szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referencia anyagnak tekintjük. A 2'-es és a 4"-es hidroxilcsoportok védőcsoportjainak eltávolításakor alkalmazott körülmények között X rendszerint =N-OH képletű csoporttá alakul át. (Például abban az esetben, ha acetonitrilben és vízben ecetsavat alkalmazunk, a 2'-es és a 4"-es helyzetben levő hidroxilcsoportok mentesülnek a védőcsoporttól, és X - amely $=N-O-R^a$ vagy $=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a$ általános képletű csoport - R^a, R^b és R^c jelentése a már megadott - =N-OH csoporttá alakul át). Más esetekben az átalakítást külön lépésben hajtjuk végre.

A dezoximálási reakciót lejátszathatjuk a szakirodalomban, például a már idézett Greene és mások által ismertetett eljárások alkalmazásával. A dezoximálószerek közé tartoznak például a kenet és oxigént tartalmazó szervetlen vegyületek - így a nátrium-hidrogén-szulfit, a nátrium-piroszulfát, a nátrium-tioszulfát, a nátrium-szulfát, a nátrium-szulfit, a nátrium-hidroszulfit, a nátrium-metabiszulfit, a nátrium-ditionát, a kálium-tioszulfát és a kálium-metabiszulfit. Oldószerként felhasználhatók például a protikus oldószerek, így a víz, a metanol, az etanol, a propanol, az izopropanol, a trimetil-szilanol, valamint a felsoroltak közül egyet vagy többet tartalmazó elegyek. A dezoximálási reakciót még előnyösebb valamilyen szerves sav - például hangyasav, ecetsav vagy trifluor-ecetsav - jelenlétében lejátszatni. A savat a felhasznált, (5) általános képletű vegyület mennyiségére vonatkoztatva körülbelül 1 - 10 ekvivalens mennyiségben alkal-

mazzuk. Az egyik előnyös megvalósítási mód szerint a dezoximálást etanolban és vízben szerves savval - például hangyasavval - végrehajtva állítjuk elő a kívánt, (6) általános képletű 6-O-szubsztituált eritromicint. A találmány egyik előnyös megvalósítási módja szerint a (6) általános képletű vegyület R szubsztituense allilcsoport.

A 2. reakcióvázlaton a találmány szerinti intermedier vegyületek előállítására alkalmas eljárásokat szemléltetjük. A (6) képletű 6-O-szubsztituált vegyületet a már ismertetett eljárások alkalmazásával át lehet alakítani védett hidroxilcsoporttal rendelkező (7) általános képletű vegyületté.

A (7) általános képletű vegyületet enyhe körülmények között vizes savoldattal vagy enzimmel hidrolizálva eltávolítjuk a kladinóz-molekularészt és megkapjuk a (8) általános képletű vegyületet. Ennek a műveletnek a végrehajtásához savként például hígított sósavat, kénsavat, perklórsavat, klór-ecetsavat, diklór-ecetsavat vagy trifluor-ecetsavat használhatunk. A reakció lejátszatásához megfelelő oldószerek közé tartozik a metanol, az etanol, az izopropanol és a butanol. A reakcióidő tipikus esetben 0,5 - 24 óra. A reakcióhőmérséklet előnyös esetben -10 °C és 35 °C között van.

A (8) általános képletű vegyületet úgy alakíthatjuk át (9) általános képletű vegyületté, hogy a 3-hidroxi-csoportot a Corey-Kim-eljárás szerint N-klór-szukcinimid-dimetil-szulfiddal vagy a módosított Swern-féle oxidációs eljárás szerint karbodiimid-dimetil-szulfoxiddal oxocsoporttá oxidáljuk. A reakciót előnyösen lejátszathatjuk például úgy, hogy klórozott oldószerben - például metilén-kloridban - -10 °C és 25 °C közötti hőmér-

sékleten az N-klór-szukcinimidból és dimetil-szulfidból előzőleg képzett komplexhez hozzáadjuk a (8) általános képletű vegyületet, az így kapott elegyet körülbelül 0,5 - 4 óra hosszat kevertetjük, majd tercier-amint (például trietil-amint vagy Hunig-bázist beadagolva előállítjuk a (9) általános képletű ketont.

A (7), illetve a (9) általános képletű vegyületeket ezután körülbelül -30 °C hőmérsékleten aprotikus oldószerben karbonil-diimidazol jelenlétében nátrium-hexametil-diszilaziddal vagy hidrid bázissal körülbelül 8-24 óra hosszat reagáltatva előállíthatjuk - az említés sorrendjében - a (10a), illetve a (10b) általános képletű vegyületet. A hidrid bázis például nátrium-hidrid, kálium-hidrid vagy lítium-hidrid lehet, aprotikus oldószerként a már korábban említettek egyikét használhatjuk fel. A reakciót körülbelül -20 °C és körülbelül 70 °C közötti hőmérsékleten, előnyös esetben körülbelül 0 °C és körülbelül a környezet hőmérséklete közötti hőmérsékleten játszathatjuk le, a reakcióelegyet az alkalmazott körülményektől függően hűteni vagy melegíteni kell. A reakció teljes végbemeneteléhez körülbelül 0,5 óra és körülbelül 10 nap közötti, előnyös esetben körülbelül 10 óra és 2 nap közötti reakcióidő szükséges. Ezt a reakciósorozatot a Baker és munkatársai által ismertetett eljárás [Baker és munkatársai: J. Org. Chem., **53**, 2340 (1988)] szerint játszatjuk le. A hivatkozott szakirodalmi hely szövegét a találmány ismertetését kiegészítő referencia anyagnak tekintjük.

A 3. reakcióvázlaton (I) és (II) általános képletű vegyületek előállítási módját szemléltetjük. Az ezen a területen jártas szakemberek könnyen el tudják majd dönteni, hogy az előállítani kívánt termék esetében melyik eljárásváltozatot kell alkalmazni.

H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D általános képletű prekurzor esetében előnyösen alkalmazhatunk egy olyan eljárást, amely szerint (10a), illetve (10b) általános képletű vegyületeket megfelelő bázis jelenlétében reagáltatjuk az említett prekurzorral, és így - az említés sorrendjében - (12a), illetve (12b) általános képletű vegyületeket kapunk. A H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D általános képletű prekurzorok körébe tartoznak azok a megfelelő eredménnyel alkalmazható vegyületek, amelyek H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D-X^1 általános képletében A, B, D és m jelentése a már megadott, X^1 pedig megfelelő kilépőatom vagy kilépőcsoport. Az alkalmazható bázisok körébe tartozik például a trietil-amin és a Hunig-bázis. Az alkalmas kilépő atomok és csoportok közül minden korlátozás szándék nélkül megemlítjük a klóratomot, a brómatomot, a jódatomot és a trifluor-metánszulfonáto-csoportot. Abban az esetben, ha D a már definiált (6) - (15) csoportok valamelyike, a D molekularész elővegyülete vagy elővegyületei megvásárolhatók vagy az ezen a területen járatos szakemberek számára ismert, szokásosan alkalmazott eljárásokkal előállíthatók.

Ha olyan vegyületeket állítunk elő, amelyek (I) vagy (II) általános képletében m = 0 és A jelentése -O-, H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D--X^1 vegyületként olyan hidroxil-amin-származékot alkalmazunk, amelynek H_2N-O-B-D-X^1 általános képletében m = 0, B, D és X^1 jelentése pedig a már megadott. Ezeket a vegyületeket például a Grochowski és Jurczak által ismertetett kétlépéses eljárással [Synthesis, 682-683 (1976)] lehet előállítani, amely szerint az első lépésben N-hidroxi-ftálimidet megfelelő alkohollal reagáltatunk, majd a kapott intermediert hidrazinnal hasítjuk. A kívánt hidroxil-amin reagens előállításához szükséges intermediereket

és prekurzorokat az ezen a területen dolgozó szakemberek szokásosan alkalmazott kiindulási anyagokból ugyancsak szokásosan alkalmazott reakciók lejátszatásával könnyen elő tudják állítani.

Abban az esetben, ha olyan vegyületeket állítunk elő, melyek (I) vagy (II) általános képletében m értéke 0-tól eltérő, A jelentése pedig -O-, H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D-X^1 általános képletű reagensként olyan amino-éter-származékot alkalmazunk, amelynek H_2N-$(CH_2)_m$-O-B-D-X^1 általános képletében m értéke 0-tól eltérő, de egyébként a korábban már megadott, B, D és X jelentése pedig a már meghatározott. Ezeket a vegyületeket megfelelő amino-alkoholból kiindulva elő lehet állítani Grochowski és Jurczak már idézett kétlépéses eljárásával, amely szerint első lépésként az amino-alkohol aminocsoportjának konvertálásával ftálimid-származékot állítunk elő. A ftálimid-származék szabad hidroxilcsoportját ezután alkalmas reagenssel reagáltatva kialakítjuk a kívánt B molekularészt, majd a ftálimido védőcsoport hidrazinos kezeléssel való eltávolítása után megkapjuk a kívánt amino-éter-származékot. Így például elő lehet állítani H_2N-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_q$-D-X^1, H_2N-$(CH_2)_m$-O-C(O)-$(CH_2)_q$-D-X^1, H_2N-$(CH_2)_m$-O-C(O)-O-$(CH_2)_q$-D-X^1, H_2N-(CH_2)-O-C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$-D-X^1 és H_2N-$(CH_2)_m$-O-C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$-D-X^1 általános képletű H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D-X^1 reagenseket. A kívánt vegyületet az ezen a területen dolgozó szakemberek minden nehézség nélkül elő tudják állítani.

A 3. reakcióvázlaton egy alternatív eljárást is ismertetünk a (12a) és a (12b) intermedierek előállítására. Ezt a többlépéses eljárást akkor előnyös alkalmazni, ha a H_2N-$(CH_2)_m$-A-B-D álta-

lános képletű prekurzort nem lehet megfelelő eredménnyel előre elkészíteni. Ez így lehet például abban az esetben, ha A jelentése -O- vagy -N(R^1)-, és olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben a B szubsztituens -C(O)-$(CH_2)_q$-, -C(O)-O--$(CH_2)_q$- vagy -C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport.

Ennek az alternatív eljárásnak egyik megvalósítási módja szerint (10a), illetve (10b) általános képletű vegyületeket olyan vegyületekkel reagáltatva, amelyek H_2N-$(CH_2)_m$-A-X^2 általános képletében A jelentése a már megadott és X^2 jelentése hidrogénatom, vagy - amennyiben A jelentése -NH- csoport - N-védő csoport, (11a), illetve (11b) általános képletű intermediereket állítunk elő. Így például abban az esetben, ha m = 0, A pedig R^1 helyén hidrogénatomot tartalmazó -N(R^1)- általános képletű csoport, a H_2N-$(CH_2)_m$-A-X^2 általános képletű vegyület hidrazin, és olyan intermediereket állítunk elő, amelyek (11a), illetve (11b) általános képletében m = 0, A jelentése -NH-csoport, X^2 pedig hidrogénatom.

Az előállított intermediereket, amelyek (11a) vagy (11b) általános képletében m = 0, A jelentése -NH-, X^2 pedig hidrogénatom, ezután olyan vegyületekkel lehet reagáltatni, amelyek B'--D-X^1 általános képletében B' a B molekularész prekurzora. Így például abban az esetben, ha a B'-D-X^1 általános képletű vegyület H-C(O)-$(CH_2)_q$-D-X^1 általános képletű aldehid, B' jelentése H-C(O)- csoport, q és D jelentése pedig a már megadott, reakciótermékekként pedig olyan vegyületeket kapunk, amelyek (12a), illetve (12b) általános képletében m = 0, A nincs jelen a molekulában, B jelentése -N=CH- képletű csoport, q és D jelentése pedig a már megadott. Ha az ezekben az intermedier

vegyületekben levő imino funkciós csoportot bór-hidrid redukálószerrel redukáljuk, olyan vegyületeket kapunk, amelyek (12a), illetve (12b) általános képletében m = 0, A jelentése -NH- képletű csoport, B jelentése -NH-$(CH_2)_q$- képletű csoport, q értéke legalább 1, D pedig a már megadott jelentésű.

Ennek az eljárásnak egy másik megvalósítási módja szerint (10a), illetve (10b) általános képletű vegyületeket olyan diaminokkal reagáltatunk, amelyek H_2N-$(CH_2)_m$-A-X^2 általános képletében m értéke 0-tól eltérő, A jelentése -N(R^1)-, X^2 jelentése pedig hidrogénatom vagy N-védő csoport. Így olyan intermediereket kapunk, amelyek (11a), illetve (11b) általános képletében m 0-tól eltérő szám, A jelentése -N(R^1)- képletű csoport, X^2 pedig hidrogénatom vagy N-védő csoport. Ha ezek a vegyületek a nitrogénatomon védettek, a védőcsoport szokásos reakciók lejátszatásával való eltávolítása után X^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó vegyületeket állíthatunk elő.

Ezeket az X^2 helyén hidrogénatomot tartalmazó (11a), illetve (11b) általános képletű vegyületeket ezután olyan vegyületekkel reagáltathatjuk, amelyeknek B'-D-X^1 általános képletében B' a B-molekularész prekurzora, X^1 jelentése pedig a már megadott. Így olyan vegyületeket állíthatunk elő, amelyek (12a), illetve (12b) általános képletében A jelentése -N(R^1)-, B jelentése pedig -C(O)-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport. Az említett B'--D-X^1 általános képletű reagáló vegyületek például acilezőszerek, így halogén-C(O)-$(CH_2)_q$-D-X^1 általános képletű halogenidek lehetnek. Aktiválószerek - például karbodiimid - jelenlétében alkalmazhatunk más acilezőszereket is, például O(C(O)-D-X^1)2 általános képletű savanhidrideket

vagy HO-C(O)-$(CH_2)_q$-D-X^1 általános képletű szabad savakat. Aktiválószerként megfelelő karbodiimid például az 1-[3-(dimetil--amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid.

Az egyéb B'-D-X^1 általános képletű reagensek közé tartoznak a halogén-C(O)-O-(CH_2)1-D-X^1 vagy O(C(O)-O-$(CH_2)_q$-D--X^1)2 általános képletű, karbonilcsoport bevitelére alkalmas vegyületek, amelyek alkalmazása esetén A helyén -NH-, B helyén pedig -C(O)-O-$(CH_2)_q$- általános képletű csoportot tartalmazó (12a), illetve (12b) általános képletű vegyületeket kapunk. A B'--D-X^1 általános képletű reagensek közé tartoznak továbbá a halogén-C(O)-N(R^1)-$(CH_2)_q$-D-X^1 általános képletű, karbonátocsoport bevitelére alkalmas szerek, amelyek alkalmazása esetén A helyén -N(R^1)- csoportot, B helyén pedig -C(O)-N(R^1)--$(CH_2)_q$- általános képletű csoportot tartalmazó (12a), illetve (12b) általános képletű vegyületeket kapunk.

Azokat a korábban már ismertetett módon előállított intermediereket, amelyek (11a), illetve (11b) általános képletében m = 0, A jelentése -NH- csoport, X^2 jelentése pedig hidrogénatom, szintén reagáltathatjuk megfelelő B'-D-X^1 általános képletű acilezőszerekkel, karbonilcsoport bevitelére alkalmas szerekkel vagy karbonátocsoport bevitelére alkalmas szerekkel. Ilyen esetekben olyan, előállítani kívánt intermediereket kapunk, amelyek (12a), illetve (12b) általános képletében m = 0, A jelentése -NH- csoport, B jelentése pedig -C(O)-$(CH_2)_q$-, -C(O)-O--$(CH_2)_q$- vagy -C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport.

Ennek a többlépéses eljárásnak egy másik megvalósítási példája szerint a (10a), illetve (10b) általános képletű vegyületeket olyan amino-alkohollal kezelünk, amelynek H_2N-$(CH_2)_m$-

-OH általános képletében m jelentése 2-7. Így olyan intermediereket kapunk, amelyek (11a), illetve (11b) általános képletében m jelentése 2-7, A jelentése -O-, X^2 pedig hidrogénatom. Ezeknek az intermediereknek az újonnan bevezetett szabad hidroxilcsoportján ezután különböző reakciókat játszathatunk le, hogy további intermediereket állítsunk elő. A szabad hidroxilcsoportot a már ismertetett módon reagáltathatjuk például acilezőszerekkel, karbonilcsoport bevitelére alkalmas vegyületekkel vagy karbonátocsoport bevitelére alkalmas vegyületekkel olyan vegyületek előállítása céljából, amelyeknek az A szubsztituense -O-, B szubsztituense pedig - az említés sorrendjében $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ vagy $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport. A hidroxilcsoportok szokásos reakció lejátszatásával szulfonátot állíthatunk elő, amely azután aziddá konvertálható, az azid redukálásával viszont aminocsoportot tartalmazó vegyületet állíthatunk elő. Ezeket az újonnan előállított vegyületeket - amelyek (11a), illetve (11b) általános képletében A jelentése -NH- csoport, X^2 jelentése pedig hidrogénatom - a már ismertetett módon megfelelő B'-D-X^1 általános képletű acilezőszerekkel, karbonilcsoport bevitelére alkalmas vegyületekkel vagy karbamátocsoport bevitelére alkalmas szerekkel, és így B helyén - az említés sorrendjében $-C(O)-(CH_2)_q-$, $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ vagy $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$ általános képletű vegyületeket kapunk.

Miután elkészítettük a (12a), illetve (12b) általános képletű vegyületeket, gyűrűzárással elő tudjuk állítani a (14a) illetve (14b) általános képletű vegyületeket. Azokban az esetekben, ha D szubsztituens jelen van a molekulában és E jelentése

-CH=CH- képletű csoport, a gyűrűzárást általában Pd(II) vagy Pd(O), foszfin és amin vagy szervetlen bázis jelenlétében, a Heck-reakció lejátszatásával [Organic Reactions, **27**, 345-390 (1982)] játszatjuk le. Abban az esetben, ha D alkeniléncsoport, olefin beadagolása után cserebomlásos reakció lejátszatásával lehet zárni a gyűrűt [R.H. Grubbs, S.J. Miller és G. G. Fu: Acc. Chem. Res., **28**, 446 (1995)]. Az alkeniléncsoportot ezután glikolból leszármaztatható csoporttá [-CH(OH)-CH(OH)-] oxidálhatjuk olyan reagensek alkalmazásával, mint amilyen az ozmium-tetroxid és a morfolin-N-oxid.

A 3. reakcióvázlaton (I) illetve (II) általános képletű vegyületek előállítására bemutatunk egy további eljárást is, amely szerint (11a), illetve (11b) általános képletű vegyületeket a már említett Heck-reakció körülményei között olyan vegyületekkel reagáltatunk, amelyek B'-D-X^1 általános képletében jelen van a D szubsztituens, és B' jelentése a már megadott. Így (13a), illetve (13b) általános képletű vegyületeket kapunk. A (13a), illetve a (13b) vegyületek X^2 és B' molekularészein lejátszatott reakcióval gyűrűzárást hajtunk végre. Abban az esetben, ha A jelentése oxigénatom, X^2 jelentése pedig hidrogénatom, a B helyén -C(O)-$(CH_2)_q$-, -C(O)-O-$(CH_2)_q$- vagy -C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$- általános képletű csoportot tartalmazó (14a), illetve (14b) általános képletű vegyületek keletkezését eredményező gyűrűzárást könnyebben meg tudjuk valósítani, ha B' a korábban már ismertetett kiválasztott acilezőszerek karbonilcsoport bevitelére alkalmas anyagok vagy karbamátocsoport bevitelére alkalmas szerek része. A -C(O)-$(CH_2)_q$- képletű karbonilcsoportot redukálószerekkel - például $NaBH_4$ vagy $NaBH_3CN$ képletű vegyü-

letekkel - $-C(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoporttá redukálhatjuk.

A (14a), illetve a (14b) általános képletű vegyületekből - a már ismertetett módon - adott esetben eltávolíthatjuk a védőcsoportot. Így (15a), illetve (15b) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyek E helyén -CH=CH- képletű csoportot tartalmazó, az említés sorrendjében (I), illetve (II) általános képletű vegyületek.

Abban az esetben, ha olyan vegyületeket kívánunk előállítani, amelyekben a -CH=CH- csoport helyett $-CH_2-CH_2-$ képletű csoport van, redukálhatjuk a (15a), illetve (15b) általános képletű vegyületekben a kettős kötést. Így olyan vegyületek keletkeznek, amelyek (I) illetve (II) általános képletében nincs jelen az E szubsztituens, n értéke pedig legalább 2.

A 4. reakcióvázlaton olyan további, találmány szerinti vegyületek előállítását mutatjuk be, amelyekben az E szubsztituens jelentése -CH=CH- képletű csoporttól eltérő. Ezeknek a vegyületeknek az előállításához a találmány szerinti intermedierekben módosítani kell egy kettős kötést. Ezt legkönnyebben úgy hajtjuk végre, hogy (16a), illetve (16b) általános képletű új intermedierek előállítása céljából a (10a), illetve (10b) általános képletű vegyületeket először egy új vegyülettel reagáltatjuk, amelynek $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^3$ általános képletében n jelentése a már megadott, X^3 jelentése pedig olyan csoport, amelynek $-(CH_2)_r-Y$ általános képletében r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, Y jelentése pedig N-prekurzor, acil-prekurzor, hidroxilcsoport vagy $-CH_2-I$ képletű molekularész.

Az acil-prekurzor lehet például acil-oxi-csoport vagy olyan molekularész, amelynek C(O)-X* általános képletében X* hidrogénatom vagy kilépő csoport.

Megfelelő N-prekurzor-molekularészek lehetnek az olyan, szabad aminocsoportokká redukálható N-védett aminocsoportok, mint amilyenek az acil-amino-csoportok, továbbá az olyan, aminocsoportokká redukálható csoportok, mint amilyen a $-N_3$ és $-NO_2$ képletű csoport.

A Heck-reakció lejátszatása után lehetőség van arra, hogy Pd/C-katalizátor jelenlétében hidrogénnel redukáljuk a -CH=CH- képletű csoport kettős kötését. Ezzel a redukálással lehetővé válik E helyén arilén-CH_2-CH_2- csoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületek előállítása.

A 4. reakcióvázlat alsó felében olyan további reakciókat mutatunk be, amelyeket kettős kötés módosítására alkalmas reagenssel lehet megvalósítani abban az esetben, ha E jelentése -CH=CH- képletű csoport. Röviden M'-mel jelezzük azt a makrolid-molekularészt, amelyhez a 6-O-(CH_2)n-CH=CH- képletű molekularész kapcsolódik. A kettős kötés módosítására alkalmas reagensekre az alábbiakban közlünk példákat. A (16a), illetve a (16b) általános képletű vegyületeket például a perklórsavval kezelhetjük, hogy a -CH=CH- képletű csoportot epoxi-molekularésszé átalakítva megkapjuk - az említés sorrendjében a (17a), illetve a (17b) általános képletű vegyületeket. A (16a), illetve a (16b) általános képletű vegyületeket ózonnal vagy OsO_4-dal és $NaIO_4$-tal is kezelhetjük, ha - az említés sorrendjében - (18a), illetve (18b) általános képletű aldehidvegyületeket kívánunk előállítani. Ha a (18a), illetve a

(18b) általános képletű aldehid vegyületeket bór-hidrid redukálószerrel - például nátrium-bór-hidriddel vagy kálium-bór-hidriddel - kezeljük, a redukálás eredményeként az említés sorrendjében (19a), illetve (19b) általános képletű alkohol vegyületeket kapunk. A (18a), illetve (18b) általános képletű vegyületeket az említés sorrendjében (20a), illetve (20b) általános képletű amin vegyületekké is átalakíthatjuk, ha redukálószer - például $NaBH_3CN$ vagy H_2 és Pd/C - jelenlétében R^1NH_2 általános képletű aminnal reduktív aminálást hajtunk végre. A (18a), illetve a (18b) általános képletű aldehideket Jones-reagenssel végrehajtott oxidálással átalakíthatjuk - az említés sorrendjében - (21a), illetve (21b) általános képletű karboxivegyületekké is.

Az 5. reakcióvázlaton szemléltetjük továbbá a 4. reakcióvázlat szerint előállított (18a), (18b), (19a), (19b), (20a), (20b), (21a), illetve (21b) általános képletű vegyületek átalakítását a találmány szerinti (I), illetve (II) általános képletű vegyületekké. A módosítható E' E-prekurzor-molekularészt képvisel, például a 4. reakcióvázlaton feltüntetett csoportokat - így -CH(O), -OH, $-NH_2$, -C(O)OH képletű csoportokat - vagy a vegyületek epoxigyűrűjét.

A (16a), illetve a (16b) általános képletű vegyületekben az X^3 szubsztituens olyan csoport, amelynek $-(CH_2)_r$-Y általános képletében r és Y jelentése a már megadott.

A megfelelő N-prekurzor-molekularészek olyan, N-védett aminocsoportok - például acil-amino-csoportok -, amelyekből a védőcsoport eltávolításakor szabad aminocsoport vagy aminocsoporttal redukálható csoport, például $-N_3$ vagy $-NO_2$

képletű csoport keletkezik. Az aminocsoportot ezután a (17a), illetve a (17b) általános képletű vegyületek újonnan formált epoxicsoportjával reagáltatva olyan vegyületeket állíthatunk elő, amelyek (I) vagy (II) általános képletében E jelentése $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ képletű csoport. Az aminocsoportot reagáltatni lehet a (18a), illetve a (18b) általános képletű vegyületek újonnan kialakított aldehidcsoportjával is, majd a keletkezett iminvegyületeket palládium- vagy platinakatalizátor jelenlétében hidrogénnel redukálva E helyén $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) általános képletű vagy (II) általános képletű vegyületeket kapunk. Az aminocsoportot reagáltatni lehet továbbá a (21a), illetve a (21b) általános képletű vegyületek újonnan kialakított karboxilcsoportjával is olyan vegyületek előállítása céljából, amelyek (I) vagy (II) általános képletében E jelentése $(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport. Némely esetben arra is van lehetőség, hogy az N-védett acil-amino-molekularészeket a megfelelő, újonnan kialakított funkciós csoportokkal reagáltatva állítsuk elő a kívánt (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket.

Az acil-prekurzor lehet acil-oxi-csoport vagy olyan molekularész, amelynek C(O)-X* általános képletében X* jelentése hidrogénatom vagy kilépő csoport. Ha ezeket a prekurzorokat a frissen elkészített (19a), illetve (19b) általános képletű vegyületek hidroxilcsoportjával reagáltatjuk, akkor E helyén $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű, ha pedig a frissen elkészített (20a), illetve (20b) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, E helyén

$-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket kapunk.

Ha az X^3 csoport Y szubsztituense hidroxilcsoport, azt reagáltathatjuk a frissen elkészített (21a), illetve (21b) általános képletű vegyületek karboxilcsoportjával, és így E helyén $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket kapunk.

Abban az esetben, ha X^3 csoport, Y szubsztituens $-CH_2-I$ csoport, azt a frissen elkészített (19a), illetve (19b) általános képletű vegyületek hidroxilcsoportjával reagáltatva E helyén $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoportot tartalmazó (I) vagy (II) általános képletű vegyületeket kapunk.

Az ezen a területen járatos szakemberek számára nyilvánvaló, hogy a molekulán belüli reakcióképes molekularészektől függően lehet eldönteni, hogy a fentiekben ismertetett reakciók közül melyeket lehet lejátszatni. Ezért a szakmában jól ismert és alkalmazott módon időnként szükség lehet megfelelő védőcsoportok alkalmazására és a védőcsoportoktól mentesítő műveletek beiktatására.

Az eddigiek könnyebben megérthetők a következő példák alapján, amelyeket - minden korlátozási szándék nélkül - a találmány szemléltetése céljából közlünk.

1. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

1.a) lépés: az 1. reakcióvázlat (4) általános képletű vegyületének [V = N-O-(1-izopropoxi-ciklohexil)-csoport; R = allilcsoport és R^p = trimetil-szilil-csoport] előállítása

5 ml dimetil-szulfoxid és 5 ml tetrahidrofurán elegyében feloldottunk 1,032 g (1,00 mmol) 2',4"-bisz-(O-trimetil-szilil)-A--eritromicin-9-[O-(1-izopropoxi)-ciklohexil]-oximot, amelyet a 4 990 602 sz. Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással állítottunk elő. Az így kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 0,73 ml (2,00 mmol) frissen desztillált allil-bromidot. Körülbelül 5 perc eltelte után 4 óra alatt cseppenként beadagoltunk egy olyan oldatot, amely 5 ml dimetil-szulfoxid és 5 ml tetrahidrofurán elegyében feloldva 2,0 ml 1M kálium-tercier-butoxidot tartalmazott. A reakcióelegyet felvettük etil-acetáttal, majd az így kapott elegyet vízzel és nátrium-klorid-oldattal mostuk. A szerves fázist vákuumban bepárolva 1,062 g mennyiségben fehér színű hab formájában kaptuk meg a kívánt vegyületet.

1.b) lépés: az 1. reakcióvázlat (5) általános képletű vegyületének [V = NOH, R = allilcsoport] előállítása

17 ml acetonitrilben és 8,5 ml vízben feloldottunk 1,7 g-ot az 1.a) lépésben előállított vegyületből. Néhány óra eltelte után a reakcióelegyet 200 ml toluollal hígítottuk és vákuumban bepároltuk. Megállapítottuk, hogy a kapott bepárlási maradék reakcióba nem lépett kiindulási anyagot tartalmazott, ezért további acetonitrilt (15 ml), vizet (70 ml) és ecetsavat (2 ml) adtunk hozzá. 2 óra elteltével kipipettáztunk további 1 ml ecetsavat és hozzáadtuk az elegyhez. Körülbelül további 3 óra elteltével a reakcióelegyet egy éjszakára hűtőszekrénybe helyeztük. Ezt kö-

vetően hagytuk, hogy a reakcióelegy felmelegedjék a környezet hőmérsékletére, majd a reakcióelegyet 200 ml toluollal hígítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot toluollal kétszer kihajtottuk és az állandó tömeg (1,524 g) eléréséig szárítottuk.

1.c) lépés: az 1. reakcióvázlat (6) általános képletű vegyületének [R = acilcsoport] előállítása

Az 1.b) lépésben előállított vegyületből 1,225 g-ot 16 ml mennyiségű, etanolt és vizet 1:1 térfogatarányban tartalmazó elegyben 700 mg nátrium-hidrogén-szulfittal és 141 µl hangyasavval 86 °C hőmérsékleten 2,5 óra hosszat reagáltattuk. Ezután hagytuk, hogy a reakcióelegy lehűljön a környezet hőmérsékletére, majd 5-6 ml vízzel hígítottuk, 1 N nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítottuk (pH = 9-10), és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves extraktumokat egyesítésük után vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd szűrés után vákuumban bepároltuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként metanol 1 %-os ammónium-hidroxidot tartalmazó metilén-kloriddal készült 1 %-os oldatát használtuk. Ily módon 686 mg mennyiségben, 57 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): d 219,3 (C-9), 174,8 (C-1), 135,5 (C-17), 116,3 (C-18), 101,9 (C-1'), 95,9 (C-1"), 79,7 (C-5), 78,8 (C-6), 78,5 (C-3), 74,1 (C-12), 72,4 (C-3"), 70,6 (C-11), 68,1 (C-5'), 65,5 (C-16), 65,1 (C2'), 49,0 (C-3" O-CH_3), 45,0 (C-2), 44,1 (C-8), 39,7 (NMe2), 37,9 (C-4), 37,1 (C-10), 34,6 (C-2"), 28,4 (C-4'), 21,0, 20,6 (C-3" CH_3, C-6' CH_3), 20,8 (C-14), 18,3 (C-6"), 18,1 (C-8 CH_3), 15,7, 15,6 (C-2 CH_3, C-6 CH_3), 11,9 (C-10 CH_3),

10,1 (C-15), 8,9 (C-4 CH_3). MS (FAB)+ m/e 774 $[M+H]^+$, 812 $[M+H]^+$.

1.d) lépés: a 2. reakcióvázlat (2) általános képletű vegyületének [R^p = acetilcsoport] előállítása

200 ml diklór-metánban feloldottunk 4,0 g (32,7 mmol) DMAP-t, valamint 80 g-ot (103 mmol) az 1.c) példa szerint előállított vegyületből. Az így kapott oldathoz hozzáadtunk 40 ml (400 mmol) ecetsavanhidridet. A keletkezett oldatot 5 óra hosszat kevertettük a környezet hőmérsékletén, majd az elegyet 800 ml diklór-metánnal felhígítottuk. A szerves fázist 5 %-os nátrium-karbonát-oldattal, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk és magnézium-szulfáttal szárítottuk. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, a maradékot szárítottuk majd acetonitrilből kikristályosítottuk. Ilyen módon 60,0 g mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI) m/z 858 $[M+H]^+$.

1.e) lépés: a 3. reakcióvázlat (10a) általános képletű vegyületének [R^p = acetilcsoport] előállítása

250 ml tetrahidrofuránban feloldottunk 42,85 g-ot (50 mmol) az 1.d) lépésben előállított vegyületből. Az oldatot szárazjég/acetonitril fürdőben -40 °C-ra hűtöttük, majd 30 perc alatt hozzáadtunk 60,5 ml 1 M tetrahidrofurános nátrium-bisz(trimetil-szilil)-amid-oldatot (65,0 mmol). 45 perc eltelte után beadagoltunk egy olyan oldatot, amely 150 ml tetrahidrofuránban és 100 ml dimetil-formamidban feloldva 32,43 g (200 mmol) karbonil-diimidazolt tartalmazott. Az elegyet -40 °C-on 2,5 óra hosszat, majd a környezet hőmérsékletén 18 órán át kevertet-

tük. A reakciót 500 ml 0,5 M nátrium-dihidrogén-foszfát-oldat beadagolásával befagyasztottuk. A reakcióterméket úgy választottuk el, hogy a reakcióelegyet etil-acetáttal extraháltuk. Az extraktumot magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott nyersterméket flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánt 40:60 térfogatarányban tartalmazó elegyet használtunk. Ily módon 46 g mennyiségben, 100 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI) m/z: 934 $[M+H]^+$.

1.f) lépés a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, X^2 = H] előállítása

Az 1.e) lépésben előállított vegyületből 25 g-ot (26,8 mmolt) valamint 18 ml (10 ekvivalens, 0,27 mol) etilén-diamint, 60 ml metil-cianidot, 10 ml tetrahidrofuránt és 5 ml vizet tartalmazó elegyet 6 órán át 70 °C hőmérsékleten tartottunk. Ezután az oldószereket elpárologtattuk és a maradékot etil-acetáttal felvettük. Az így kapott elegyet nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott anyagot további tisztítás nélkül használtuk fel.

MS (ESI) m/z 926 $[M+H]^+$.

1.g) lépés: a 3. reakcióvázlat (12a) általános képletű vegyületének [R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, X^1 = jódatom] előállítása

5,0 ml metilén-kloridban feloldottunk 1,20 g (4,81 mmol) 3--jód-benzoesavat, 0,65 g (4,81 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol--hidrátot (HOBT-ot), 0,71 g (7,02 mmol) N-metil-morfolint és 3,0 g-ot (3,19 mmolt) az 1.f) lépésben előállított vegyületből. Az így kapott oldathoz 0 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáadtunk 0,95 g (4,81 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil--karbodiimid-hidrokloridot. Az elegyet 0 °C és a környezet hőmérséklete közötti hőmérsékleten 3 óra hosszat kevertettük, majd metilén-kloriddal hígítottuk. A szerves fázist vízzel, majd nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, végül vizes nátrium-klorid--oldattal mostuk. Az oldószert eltávolítottuk, és a nyers terméket szilikagélen kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánokat (1:2) - (1:1) térfogatarányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 2,50 g mennyiségben, 67,0 %--os hozammal, fehér színű hab alakjában kaptuk meg a kívánt terméket.

MS (APCI) m/z 1156 $[M+H]^+$.

1.h) lépés: a (I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

100 ml acetonitrilben feloldottunk 1,16 g-ot (1,0 mmolt) az 1.g) lépésben előállított vegyületből, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 67,5 mg (0,30 mmol) palládium-acetátot, 137 mg (0,45 mmol) tri-(o-tolil)-foszfint és 0,278 ml (2,0 mmol) trietil-amint. A keletkezett elegyet nitrogéngázzal 30 percig kigázosítottuk, majd nitrogén atmoszférában egy csőben leforrasztottuk. Az elegyet ezután 1 órán át 60 °C hőmérsékleten,

majd 70 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten tartottuk. Az oldószert elpárologtattuk, a maradékot pedig etil-acetáttal felvettük. Az így kapott elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánokat (1:2) - (2:1) arányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 0,799 g mennyiségben, világossárga hab alakjában kaptuk meg a terméket.

MS (APCI) m/z: 1028 $[M+H]^+$.

1.i) lépés: (I) általános képletű vegyület [2'-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

5 ml metanolban feloldottunk 50 mg-ot (0,049 mmolt) az 1.h) lépésben előállított vegyületből. Az oldatot 4 óra hosszat visszafolyatás közben forraltuk a 2'-acetil-csoport eltávolítása céljából. A metanolt elpárologtattuk, és a nyersterméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítottuk. Az eluálást metilén-klorid, metanol és ammónium-hidroxid 15:1:0,05 térfogatarányú elegyével végeztük. Ily módon 43 mg mennyiségben 89 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 986 $[M+H]^+$.

2. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

Az 1. példa szerint előállított termékből 0,15 g-ot (0,146 mmolt) a környezet hőmérsékletén 8 óra hosszat 5 ml metanolban 1,0 ml (körülbelül 7 ekvivalens) 1 N lítium-hidroxid-oldattal kezeltünk. Ezután 1 N sósavoldat beadagolásával a pH-értéket közel semlegesre állítottuk be. A metanol részleges eltávolítása után a reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítottuk. A két réteget elválasztottuk, és a szerves fázist magnézium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítottuk. Eluálószerként metilén--klorid, metanol és ammónium-hidroxid 10:1:0,05 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 944 $[M+H]^+$.

3. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

Az 1. példa szerinti g) és h) műveleteket hajtottuk végre, azzal az eltéréssel, hogy az 1.g) lépésben 3-jód-benzoesav helyett 2-jód-benzoesavat alkalmaztunk, és az intermediert kromatografálással tisztítottuk. Ily módon két intermedier vegyületet kaptunk [A) vegyület és B) vegyület]. Az A) intermedier vegyületet az 1. példa i) lépésében alkalmazott eljárással kezelve kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 986 $[M+H]^+$.

4. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 2. példa szerinti műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa 1.i) lépésben előállított vegyületet a 3. példa szerint előállított vegyülettel helyettesítettük. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 944 $[M+H]^+$.

HRMS $C_{50}H_{78}N_3O_{14}$: számított érték: 944,5478; mért érték: 944,5484.

5. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

Az 1. példa g), h) és i) lépései szerint műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy az 1.g) lépésben 3-jód-benzoeasav helyett 2-bróm-fenil-ecetsavat használtunk fel. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 1000 $[M+H]^+$.

6. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 2. példa szerinti műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa szerinti 1.i) lépésben előállított vegyü-

letet az 5. példa szerint előállított vegyülettel helyettesítettük. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 958 $[M+H]^+$.

7. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A nincs jelen, B = -N=CH-, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

7.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = -NH, X^2 = H] előállítása

100 ml acetonitrilben feloldottunk 15 g-ot (16,1 mmolt) az 1. példa szerinti 1.e) lépésben előállított vegyületből, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 2,54 ml (80,9 mmol) hidrazint. A keletkezett oldatot a környezet hőmérsékletén 48 óra hosszat kevertettük. Az oldószert vákuumban elpárologtatva 15,4 g sárga színű habot kaptunk. A maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, eluálószerként diklór-metán, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Acetonitrilből való átkristályosítással fehér színű habot kaptunk.

7.b) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A nincs jelen, B = -N=CH, D = 1,2-fenilén-csoport, X^1 = jódatom] előállítása

A 7.a) lépésben előállított vegyületből 0,25 g-ot (0,292 mmol), továbbá 1 g 0,4 nm pórusnagyságú molekulaszűrőt, 2,92 mmol 2-jód-benzaldehidet és 5 ml toluolt tartalmazó elegyet 10 napon át nitrogén atmoszférában 90 °C hőmérsékleten tartot-

tunk. A zagyot szűrtük, és oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid, metanol és ammónium-hidroxid 97:5:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon 0,138 g mennyiségben 48 %-os hozammal fehér színű habot kaptunk.

7.c) lépés: (I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A nincs jelen, B = -N=CH, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

18 ml acetonitrilben feloldottunk 0,20 g-ot (0,175 mmol) a 7.b) lépésben előállított vegyületből, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 12 mg (0,053 mmol) palládium-acetátot, 16 mg (0,053 mmol) tri-(o-tolil)-foszfint és 30 mg (0,35 mmol) trietil-amint. Az elegyet nitrogénnel 30 percig gázmentesítettük, majd porlasztással lezárt csőben nitrogén atmoszférában 1 óra hosszat 60 °C-on, 70 órán át pedig 80 °C-on tartottuk. Az oldószert ezután elpárologtattuk, és a maradékot etil-acetáttal felvettük. Az így kapott elegyet telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánokat (1:2) - (2:1) térfogatarányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 56,6 %-os hozammal halványsárga hab formájában tiszta terméket kaptunk.

MS (APCI): m/z 942 $[M+H]^+$.

8. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = -NH, B = -$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2-

-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

8.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = -NH, B = $-(CH_2)_q$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, X^1 = jódatom] előállítása

A 7. példa 7.b) lépésében előállított vegyületből 0,109 g-ot feloldottunk 5 ml metanolban, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 0,1 ml ecetsavat és 68 mg (1,08 mmol) $NaBH_3CN$-t. A keletkezett oldatot visszafolyatás közben 18 óra hosszat forraltuk, majd a reakciót 20 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat beadagolásával befagyasztottuk. A reakcióelegyet 20 ml etil-acetáttal hígítottuk, először 20 ml vízzel majd 20 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid, metanol és ammónium-hidroxid 95:5:1 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon 0,091 g mennyiségben 78 %-os hozammal fehér színű habot kaptunk.

8.b) lépés: a 3. reakcióvázlat (14a) általános képletű vegyületének [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = -NH, B = $-(CH_2)_q$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport] előállítása

A 7. példa 7.c) lépése szerinti műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy a 7.b) lépésben előállított vegyület helyett a 8.a) lépésben előállított vegyületet használtuk fel. Ily módon megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

8.c) lépés: a 3. reakcióvázlat (14a) általános képletű vegyületének [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 0, A = -NH, B = -$(CH_2)_q$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport] előállítása

A 2. példa szerinti eljárást alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa 1.i) lépésében kapott vegyület helyett a 8. példa 8.b) lépésében előállított vegyületet használtuk fel. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

9. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = -NH, B = -$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 7. példa 7.a) és 7.b) lépései szerinti műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy a 7.b) lépésben alkalmazott 2-jód-benzaldehid helyett 3-jód-benzaldehidet használtunk fel, és a terméket a 8. példa a) műveletében alkalmazott módon $NaBH_3CN$-dal kezeltük, majd a 7. példa c) művelete szerint lejátszattuk a Heck-reakciót. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (ACPI): m/z 944 $[M+H]^+$.

10. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -NH, B = -$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 7. példa szerinti műveleteket alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy a 7.a) lépésben alkalmazott hidrazint etilén-diaminnal, a 7.b) lépésben alkalmazott 2-jód-benzaldehidet 3-

-jód-benzaldehiddel helyettesítettük, majd a keletkezett terméket a 8. példa 8.a) lépésében alkalmazott módon $NaBH_3CN$-dal kezeltük, és a 7. példa c) lépésében leírt módon lejátszattuk a Heck-reakciót. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 972 $[M+H]^+$.

11. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = -NH, B = -$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 10. példában leírt módon előállított vegyületet az 1. példa j) lépésében, valamint a 2. példában leírt módon kezelve megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 930 $[M+H]^+$.

12. példa

(II) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A = -O-, B = -$(CH_2)_q$-, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

12.a) lépés: a 2. reakcióvázlat (8) általános képletű vegyületének [R^p = H] előállítása

25 ml etanol és 75 ml víz elegyében 7,73 g-ot (10,0 mmol) szuszpendáltunk az 1. példa 1.c) lépésében előállított vegyületből, majd az így kapott szuszpenzióhoz 10 perc alatt hozzáadtunk 18 ml 1 M vizes sósavoldatot. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletén 9 óra hosszat kevertettük, majd hűtőszekrényben egy éjszakán át állni hagytuk. Ezután beadagoltunk 9 ml (18 mmol) 2 M vizes nátrium-hidroxid-oldatot. Ennek eredményeként fehér színű csapadék képződött. Az elegyet vízzel felhígítottuk, majd szűrtük. A szilárd anyagot vízzel mostuk és

vákuumban megszárítottuk. Ily módon 3,11 g mennyiségben megkaptuk a (7) általános képletű deszkladinozilvegyületet.

12.b) lépés: a 2. reakcióvázlat (8) általános képletű vegyületének [R^p = benzoilcsoport] előállítása

20 ml diklór-metánban feloldottunk 2,49 g-ot (4,05 mmolt) a 12.a) lépésben kapott termékből, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 1,46 g 98 %-os benzoesavanhidridet (6,48 mmol) és 0,90 ml (6,48 mmol) trietil-amint. A keletkezett fehér szuszpenziót a környezet hőmérsékletén 26 óra hosszat kevertettük. Ezután beadagoltunk 5 %-os vizes nátrium-karbonát-oldatot, és az így kapott elegyet 20 percig kevertettük. Az elegyet ezután diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott fehér habot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 30 % acetont tartalmazó, acetonból és hexánokból álló elegyet alkalmaztunk. Így 2,46 g mennyiségben, fehér színű szilárd anyag formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

12.c) lépés: a 2. reakcióvázlat (9) általános képletű vegyületének [R^p = benzoilcsoport] előállítása

20 ml diklór-metánban feloldottunk 0,68 g (5,07 mmol) N-klór-szukcinimidet, majd az így kapott oldathoz nitrogénatmoszférában -10 °C hőmérsékleten 5 perc alatt hozzáadtunk 0,43 ml (5,92 mmol) dimetil-szulfidot. Az így kapott fehér színű zagyot 20 percig -10 °C-on kevertettük, majd beadagoltunk egy olyan oldatot, amely 20 ml diklór-metánban 2,43 g-ot (3,38 mmolt) tartalmazott a 12.b) lépésben előállított vegyületből. A

reakcióelegyet -10 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 30 percig kevertettük. Ezután 5 perc alatt cseppenként beadagoltunk 0,47 ml (3,38 mmol) trietil-amint, és a keletkezett reakcióelegyet 30 percig 0 °C-on kevertettük. A reakcióelegyet ezt követően diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist 5 %-os vizes nátrium-bikarbonáttal kétszer, majd vizes nátrium-klorid-oldattal pedig egyszer mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott fehér habot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként 30 % acetont tartalmazó, acetonból és hexánokból álló elegyet alkalmaztunk. Ily módon 2,27 g mennyiségben fehér hab formájában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

12.d) lépés: a 2. reakcióvázlat (10b) általános képletű vegyületének [R^p = benzoilcsoport] előállítása

Az 1. példa a) lépése szerinti módszert alkalmaztuk azzal az eltéréssel, hogy az 1. példa d) lépése szerint előállított vegyület helyett a 12.c) lépésben előállított vegyületet használtuk. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

12.e) lépés: a 3. reakcióvázlat (12d) általános képletű vegyületének [R^p = benzoilcsoport, m = 2, A = -O-, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, X = jódatom] előállítása

3 ml 10 %-os vizes metil-cianid-oldatban feloldottunk 1,18 g (4,26 mmol) 2-[(2-jód-fenil)-metoxi]-etil-amint, valamint 1,13 g-ot (1,42 mmolt) a 12.d) lépésben előállított vegyületből. A kapott oldatot nitrogén atmoszférában 60 °C hőmérsékleten 20 óra hosszat kevertettük. Az elegyet ezután diklór-metánnal hígítottuk, és 50 ml 5 %-os kálium-dihidrogén-foszfát-oldattal a reak-

ciót befagyasztottuk. A szerves fázist vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, és nátrium-szulfáttal szárítottuk. Az oldószert eltávolítottuk, és a maradékot szilikagélen kromatografáltuk. Az eluálást 25 % acetont tartalmazó acetonból és hexánokból álló eleggyel végeztük. Ily módon megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

12.f) lépés: a 3. reakcióvázlat (14b) általános képletű vegyületének [R^p = benzoilcsoport, m = 2, A = -O-, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport] előállítása

50 ml acetonitrilben feloldottunk 0,75 g-ot (0,948 mmolt) a 12.e) lépésben előállított vegyületből, majd az így kapott oldathoz hozzáadtunk 85 mg (0,379 mmol) palládium-acetátot, 228 mg (0,750 mmol) tri-(o-tolil)-foszfint és 0,50 ml (3,687 mmol) trietil-amint. Az elegyet nitrogénnel 30 percig gázmentesítettük, majd forrasztással lezárt csőben nitrogén atmoszférában 16 óra hosszat 50 °C-on tartottuk. Az oldószert elpárologtattuk, és a maradékot etil-acetáttal felvettük. Az így kapott elegyet először telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, és magnézium-szulfáttal szárítottuk. Az oldószereket eltávolítottuk, és a nyersterméket szilikagélen kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként acetont, hexánokat és t-butanolt (1:4:1)-(1:3:1) arányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 332 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

12.g) lépés: a (I) általános képletű vegyület [R^p = benzoilcsoport, m = 2, A = -O-, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

A 12.g) lépésben előállított vegyületből 50 mg-ot metanolban 2 napig kevertettünk. A kapott oldatból az oldószert eltávolítottuk, és a visszamaradt anyagot szilikagélen kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként 5 % metanolt valamint 0,5 % ammónium-hidroxidot tartalmazó diklór-metánt magában foglaló elegyet alkalmaztunk. Ily módon 29 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI): m/z 771 $[M+H]^+$.

13. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -O-, B nincs jelen, D = 3,4-kinolén, E = $-(CH_2)_r-$ $-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

13.a) lépés: a 3. vegyület (11a) általános képletű vegyületének [m = 2, A = -O-, X^2 = H] előállítása

A 3. reakcióvázlat (10a) képletű imidazolidjából 3,15 g-ot (16,6 mmolt), továbbá 200 ml acetonitrilt és 2 ml vizet tartalmazó oldathoz hozzáadtunk 6,95 g (113 mmol) 2-amino-etanolt. Az oldatot a környezet hőmérsékletén 48 óra hosszat kevertettük. Az oldószert vákuumban elpárologtattuk, és a maradékot FSC módszerrel tisztítottuk (95:5:0,1 = CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH), majd acetonitrilből átkristályosítottuk. Ily módon 8,7 g mennyiségben 56 %-os hozammal fehér habot kaptunk.

MS (ESI) m/z 927 $[M+H]^+$.

13.b) lépés: a 3. reakcióvázlat (12a) általános képletű vegyületének [m = 2, A = -O-, B nincs jelen, D = 3,4-kinolén, X^1 = jódatom] előállítása

A 13.a) lépésben előállított vegyületből 2,5 g-ot (2,70 mmolt), továbbá 0,74 g (2,72 mmol) 2-jód-3-hidroxi-kinolint,

1,06 g (4,72 mmol) trifenil-foszfint és 40 ml tetrahidrofuránt tartalmazó zagyhoz hozzáadtunk 0,74 ml (4,72 mmol) DEAD-ot. A gyorsan homogénné vált oldatot 18 óra hosszat kevertettük. A reakciót azután telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat beadagolásával befagyasztottuk, és az oldószert vákuumban eltávolítottuk. A maradékot feloldottuk 75 ml etil-acetátban. Az oldatot 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal, majd 50 ml vízzel, végül 50 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott sárga habot MPLC módszerrel tisztítottuk (95:5:0,1 = CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH). A második, ugyancsak MPLC módszerrel (7:3:0,1 = aceton : hexán : trietil-amin) végrehajtott tisztítás után 2,96 g mennyiségben 93 %-os hozammal fehér habot kaptunk.

(ESI) m/z 1178 $[M+H]^+$.

13.c) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -O-, B nincs jelen, D = 3,4-kinolén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

A 15.b) lépésben előállított vegyületet az 1. példa g) lépésében leírt módon kezelve megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

(ESI) m/z 1010 $[M+H]^+$.

14. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

14.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, X^2 = -CH=CH-H] előállítása

Az 1. példa e) lépésében előállított vegyületből - vagyis a 3. reakcióvázlat (10a) vegyületéből - 3,25 g-ot (26,8 mmolt), továbbá 15 ml allil-amint, 50 ml és 5 ml vizet tartalmazó elegyet 6 óra hosszat 70 °C hőmérsékleten tartottunk. Az oldószereket elpárologtattuk, és a maradékot felvettük etil-acetáttal. Az így kapott elegyet először nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal majd vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, magnézium-szulfáttal szárított és bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánokat (1:2 - 1:1) arányban tartalmazó elegyeket alkalmaztunk. Ily módon 15 g mennyiségben 60,7 %-os hozammal kaptuk meg a kívánt terméket, amelyet etil-acetátból átkristályosítva tovább tisztítottunk.

MS (ESI) m/z 926 $[M+H]^+$.

14.b) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 14.a) lépésben előállított vegyületből 2,50 g-ot (2,75 mmolt), tovább 0,25 g bisz(triciklohexil-foszfin)benzilidin-ruténium(IV)-dikloridot (Grubbs-katalizátort) és 500 ml diklórmetánt tartalmazó oldatot a környezet hőmérsékletén nitrogén atmoszférában 24 óra hosszat kevertettünk. Az oldószert elpárologtattuk, és a visszamaradt fekete színű anyagot szilikagélen kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexá-

nokat (1:2) - (2:1) térfogatarányban tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 2,36 g mennyiségben 97,4 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

14.c) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 14.b) lépésben előállított vegyületből 75 mg-ot, valamint 10 ml metanolt tartalmazó oldatot visszafolyatás közben 3 óra hosszat forraltunk, hogy eltávolítsuk a C2'-helyzetben levő acetilcsoportot. Az oldatot lehűtése után a környezet hőmérsékletén 5 óra hosszat 0,9 ml lítium-hidroxiddal kezeltük, hogy eltávolítsuk a C4"-helyzetben levő acetilcsoportot. 1 N sósavoldattal végrehajtott semlegesítés után az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháltuk. Az extraktumokat egyesítésük után magnézium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. A bepárlási maradékot szilikagéllel töltött gravitációs oszlopban tisztítottuk. Az eluálást metanolt (10 %) és 0,5 % ammónium-hidroxidot magában foglaló metilén-kloridot tartalmazó eleggyel végeztük. Ily módon 55 mg mennyiségben, 57 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI) m/z 811 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{42}H_{71}N_2O_{13}$ képlet alapján: számított: 811,4856; mért: 811,4968.

NMR ^{13}C ($CDCl_3$) δ: 216,1, 167,8, 157,6, 130,4, 130,1, 103,0, 95,4, 83,9, 80,3, 77,9, 77,2, 75,0, 72,7, 70,6, 69,1, 65,7, 65,6, 56,0, 55,4, 49,5, 45,4, 45,2, 42,3, 40,2, 39,2, 38,7, 38,4, 34,6, 30,8, 28,5, 22,9, 21,5, 21,4, 20,2, 18,5, 17,5, 14,2, 13,4, 13,2, 11,2, 8,50.

15. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 3, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E nincs jelen és n = 1] előállítása

A 16. példa szerint előállított vegyületből 25 mg-ot 10 mg 10 %-os szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében etanolban 10^5 Pa nyomású hidrogénnel hidrogéneztünk. A katalizátort szűréssel eltávolítottuk, és a szűrletet bepároltuk. A bepárlási maradékot szilikagéllel töltött gravitációs oszlopban tisztítottuk. Eluálószerként metanolt (10 %) és 0,5 % ammónium-hidroxidot magában foglaló metilén-kloridot tartalmazó eleggyel végeztük. Ily módon 24 mg mennyiségben 96 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

(APCI) m/z 813 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{42}H_{73}N_2O_{13}$ képlet alapján: számított: 813,5113, mért: 813,5120.

16. példa

(II) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

A 14. példa b) lépésében előállított vegyületből 1,25 g-ot (1,40 mmolt) 15 ml etanolban összesen 120 óra hosszat kezeltünk 15 ml 2 N sósavoldattal. Az elegyet 2 N nátrium-hidroxid-oldattal semlegesítettük majd metilén-kloriddal kétszer extraháltuk. A metilén-kloridos extraktumokat egyesítésük után magnézium-szulfáttal szárítottuk, majd bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként acetont és hexánokat (1:1) - (2:1) térfogatarányban

tartalmazó elegyeket használtunk. Ily módon 0,21 g (16,8 %) reakcióba nem lépett kiindulási anyaggal együtt 0,65 g mennyiségben 81,2 %-os hozammal kaptuk meg a 3-a szénatomon hidroxilcsoportot tartalmazó intermediert.

3 ml diklór-metánban feloldottunk 0,173 g (1,30 mmol) N-klór-szukcinimidet, majd az így kapott oldathoz nitrogén atmoszférában -10 °C hőmérsékleten 5 perc alatt hozzáadtunk 0,12 ml (1,63 mmol) dimetil-szulfidot. A keletkezett fehér zagyot -10 °C hőmérsékleten 20 percig kevertük, majd 2 ml diklór-metánban feloldva beadagoltunk 0,45 g-ot (0,65 mmolt) a 3-as szénatomon hidroxilcsoportot tartalmazó intermedierből. A keletkezett reakcióelegyet -10 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 30 percig kevertettük. Ezután 5 perc alatt becsepegtettünk 0,23 ml (1,63 mmol) trietil-amint, és a reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig kevertettük. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, majd vizes nátrium-klorid-oldattal egyszer mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ily módon 70 mg mennyiségű fehér habot kaptunk. Ezt a második intermediert metanolban 4 óra hosszat melegítettük, hogy a 2'-es szénatomon lévő acetilcsoportot eltávolítsuk. Az oldószert elpárologtattuk, és a maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítottuk. Eluálószerként metanolt (5 %) és 0,5 % ammónium-hidroxidot magában foglaló metilén-kloridot tartalmazó elegyet használtunk. Ily módon - a két lépésre vonatkoztatva - 301 mg mennyiségben 71,4 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI) m/z 651 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{34}H_{54}N_2O_{10}$ képlet alapján: számított: 651,3857; mért: 651,3843.

17. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

17.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [m = 1, A nincs jelen, X^2 = -CH_2-CH=CH-H] előállítása

A 11-N-homoallil ciklusos karbamátot úgy állítottuk elő, hogy az 1. példa e) lépésében kapott vegyületből - vagyis a 3. reakcióvázlat (10a) vegyületéből - 1,0 g -ot (0,931 mmolt) a 16.a) lépésben ismertetett módon kezeltünk, azzal az eltéréssel, hogy az allil-amint 2,0 g (körülbelül 20 ekvivalens) homoallil-aminnal (3-buténaminnal) helyettesítettük, amelyet Koziara és munkatársai módszerével [Synthesis, 202-204 (1984)] állítottunk elő.

MS (ESI) m/z 937 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{39}H_{81}N_2O_{15}$ képlet alapján: számított: 937,5361; mért: 937,5636.

17.b) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy a 17.a) lépésben kapott vegyület oldatát a 14.b) példa szerinti módon kezeltük.

MS (ESI) m/z 909 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{47}H_{77}N_2O_{15}$ képlet alapján: számított: 909,5324; mért: 909,5342.

17.c) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy a 17.b) lépésben előállított vegyület oldatát a 14.c) példa szerinti módon hidrolizáltuk.

MS (ESI) m/z 825 $[M+H]^+$.

18. példa

(II) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

18.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (12b) általános képletű vegyületének [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen] előállítása

A 17.a) lépésben kapott vegyület 265 mg-jából 3,0 ml 2 N sósavoldat és 3,0 ml etanol alkalmazásával a korábban más ismertetett módon eltávolítottuk a kladinóz-molekularészt. Így megkaptuk a 3-as helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó intermedier vegyületet.

2 ml diklór-metánban feloldottunk 57 mg (0,427 mmol) N--klór-szukcinimidet, majd az így kapott oldathoz -10 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 37 ml (0,704 mmol) dimetil-szulfidot. A keletkezett fehér színű zagyot -10 °C hőmérsékleten 20 percig kevertettük, majd hozzáadtunk egy olyan oldatot, amely 1 ml diklór-metánban 120 mg-ot (0,163 mmolt) tartalmazott a 3-as helyzetben hidroxilcsoportot tartalmazó intermedier vegyületből.

A reakcióelegyet -10 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 30 percig kevertettük, majd becsepegtettünk 71 ml (0,509 mmol) trietil-amint, és az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig kevertettük. A reakcióelegyet ezután diklór-metánnal extraháltuk. A szerves fázist 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, vizes nátrium-klorid-oldattal pedig egyszer mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Az így kapott fehér habot szilikagélen kromatografáltuk. Eluálószerként acetont (30 %) és hexánokat tartalmazó elegyet alkalmaztunk. Így 70 mg mennyiségben 60,8 %-os hozammal fehér hab alakjában kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (APCI) m/z 735 $[M+H]^+$.

18.b) lépés: a 3. reakcióvázlat (12b) általános képletű vegyületének [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen] előállítása

A 18.a) lépésben kapott vegyületből 70 mg-ot (0,256 mmolt) a 16. példa b) lépése szerinti módon 15 mg ruténiumkatalizátorral kezeltük 40 ml metilén-kloridban. Tisztítás után ily módon 64 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 707 $[M+H]^+$.

18.d) lépés: (II) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-$ $-CH=CH-$, r = 0 és n = 1] előállítása

A 18.b) lépésben kapott vegyületet forró metanollal kezeltük, majd szilikagéllel töltött gravitációs oszlopon tisztítottuk. Az eluálást metanolt (5 %) és 0,5 % ammónium-hidroxidot magában foglaló metilén-kloridot tartalmazó eleggyel végeztük. Így 36 mg

mennyiségben 60 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 665 $[M+H]^+$.

19. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = -CHOH-$(CH_2)_q$, q = 1, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

19.a) lépés: a 3. reakcióvázlat (11a) általános képletű vegyületének [m = 1, A nincs jelen, X^2 = -C(O)-, $(CH_2)_q$-H, q = 0] előállítása

30 ml diklór-metánban feloldottunk 0,68 ml (7,85 mmol) oxalil-kloridot. Az így kapott oldatot -78 °C-ra hűtöttük, majd 10 ml diklór-metánban feloldva beadagoltunk 1,11 ml (15,7 mmol) dimetil-szulfoxidot. Az oldatot 10 percig kevertettük, majd fecskendőn keresztül hozzáadtunk egy olyan -78 °C-ra lehűtött elegyet, amely 30 ml diklór-metán mellett 4,85 g-ot (5,23 mmolt) tartalmazott a 13. példa a) lépésében előállított vegyületből. Az oldatot -78 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat kevertettük, majd a reakciót 3,65 ml (26,2 mmol) trietil-aminnal befagyasztottuk. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére melegítettük. Az oldatot ezután 30 ml diklór-metánnal hígítottuk, először 75 ml vízzel, majd 75 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium--szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Ily módon 4,7 g mennyiségben 97 %-os hozammal fehér habot kaptunk, amelyet további tisztítás nélkül használtunk fel.

MS (ESI m/z 925 $[M+H]^+$.

19.b) lépés: a 3. reakcióvázlat (12a) általános képletű vegyületének [m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D = -CH(OH)-CH_2-CH=CH_2, X^1 = H] előállítása

Kétfázisú oldatot készítettünk a 19.a) lépésben előállított vegyület 1,2 g-jából (1,30 mmol-jából), valamint 0,63 g (5,19 mmol) allil-bromidból, 10 ml tetrahidrofuránból és 25 ml telített ammónium-klorid-oldatból. A kétfázisú oldathoz egyszerre hozzáadtunk 0,34 g (5,19 mmol) cink port. Az így kapott oldatot 4 óra hosszat intenzíven kevertettük, majd 100 ml etil-acetáttal hígítottuk, először 250 ml vízzel, majd 50 ml vizes nátrium-klorid-oldattal mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. A bepárlási maradékot FSC módszerrel (95 : 5 : 0,1 = CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH) tisztítottuk. Ily módon 0,99 g mennyiségben 78,6 %-os hozammal fehér habot kaptunk.

MS (ESI) m/z 967 $[M+H]^+$.

19.c) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = -CHOH-$(CH_2)_q$, q = 1, D nincs jelen] előállítása

A 19.b) lépésben kapott vegyületet a 14.b) példa szerinti módon Grubbs-katalizátorral kezeltük, majd az acetil védőcsoportokat az 1. példa i) lépésében és a 2. példában alkalmazott módon, további forró metanolos és lítium-hidroxidos kezeléssel eltávolítottuk. Így megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/t 855 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{44}H_{75}N_2O_{14}$ képlet alapján: számított: 855,5213; mért: 855,5212.

20. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, A nincs jelen, B = -C(O)-$(CH_2)_q$, q = 1, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

20.a) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B = -C(O)-$(CH_2)_q$, q = 1, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy a 19.c) lépésben kapott vegyületet a 19. példa a) lépése szerinti módon Swern-reagensekkel oxidáltuk.

MS (ESI) m/z 895 $[M+H]^+$.

20.b) lépés: (I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = -C(O)-$(CH_2)_q$, q = 1, D nincs jelen, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy a 20.a) vegyületet az 1. példa i) lépésében, valamint a 2. példában alkalmazott módon további forró metanolos és lítium-hidroxidos kezeléssel hidrolizáltuk.

MS (ESI) m/z 853 $[M+H]^+$.

21. példa

(II) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 2, A = -NH-, B = -C(O)-$(CH_2)_q$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1] előállítása

A 3. példa szerint előállított vegyületből 200 mg-ot (0,195 mmolt) 6 ml etanolban 4 ml 2 N sósavoldattal összesen 40 óra hosszat kevertünk. Az elegyet 2 N nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával semlegesítettük, majd metilén-kloriddal kétszer extra-

háltuk. A metilén-kloridos extraktumokat egyesítésük után magnézium-szulfáttal szárítottuk és bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen flash-kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid, metanol és ammónium-hidroxid 10:1:0,05 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon 73,5 mg mennyiségben 45,6 %-os hozammal kaptuk meg a 3-as szénatomon hidroxilcsoportot tartalmazó intermediert.

1 ml diklór-metánban feloldottunk 28 mg (0,211 mmol) N-klór-szukcinimidet, majd az így kapott oldathoz nitrogén atmoszférában -10 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 18,6 µl (0,254 mmol) dimetil-szulfidot. A kapott fehér zagyot -10 °C hőmérsékleten 20 percig kevertettük, majd hozzáadtunk egy olyan oldatot, amely 1 ml diklór-metánban feloldva 70 mg-ot (0,0845 mmol-t) tartalmazott a 3-as szénatomon hidroxilcsoportot hordozó intermedierből. A reakcióelegyet -10 °C és -5 °C közötti hőmérsékleten 30 percig kevertettük, majd becsepegtettünk 35,4 µl (0,254 mmol) trietil-amint. Az így kapott reakcióelegyet 0 °C hőmérsékleten 30 percig kevertettük, majd diklór-metánnal extrahéltuk. A szerves fázist 5 %-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kétszer, vizes nátrium-klorid-oldattal pedig egyszer mostuk, nátrium-szulfáttal szárítottuk és vákuumban bepároltuk. Így fehér habot kaptunk.

A fentiekben előállított nyersterméket (30 mg) metanolban 4 órán át melegítettük, hogy eltávolítsuk a 2'-es szénatomon lévő acetilcsoportot. Így 27 mg mennyiségben kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 874 $[M+H]^+$.

22. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = -CH(OH)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 3] előállítása

A cím szerinti vegyületet úgy állítottuk elő, hogy a 19. példában ismertetett módon kapott vegyületet szénhordozós palládiumkatalizátor felett hidrogéngázzal hidrogéneztük.

MS (ESI) m/z 857 $[M+H]^+$.

23. példa

(I) általános képletű vegyület [R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = -CH(OH)-CH(OH)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 1] előállítása

5 ml acetont, 2 ml tetrahidrofuránt és 1 ml vizet tartalmazó oldószerelegyben feloldottunk 900 mg-ot (0,976 mmolt) a 14. példa b) lépésében előállított, acetilcsoporttal védett intermedier vegyületből, valamint 120 mg-ot (1,02 mmolt) N-metil-morfolin-N-oxidból. Az így kapott oldathoz keverés közben 0 °C hőmérsékleten hozzáadtunk 24 g (0,094 mmol) ozmium-tetroxidot. Az elegyet 0 °C és a környezet hőmérséklete közötti hőmérsékleten 5 óra hosszat kevertettük, hogy a reakció teljesen lejátszódjék. A reakciót ezután nátrium-hidrogén-szulfit-oldat beadagolásával befagyasztottuk, és a reakcióelegyet metilén-klorid és víz között megosztottuk. A szerves fázist szárítás után bepároltuk. Így 920 mg mennyiségben 99,0 %-os hozammal kaptuk meg az acetilcsoporttal megvédett intermediert.

Az acetilcsoporttal megvédett intermedierből 120 mg-ot (0,129 mmolt) 5 ml metanolban visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltunk, majd az oldatot 7 órán át 0,8 ml (7,0 ekvi-

valens) 1 N lítium-hidroxid-oldattal kezeltük. Az elegyet metilén--kloriddal kétszer extraháltuk, a szerves fázisokat egyesítés után magnézium-szulfáttal szárítottuk majd bepároltuk. A nyersterméket szilikagéllel töltött gravitációs oszlopon tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid, metanol és ammónium--hidroxid 10:1:0,05 térfogatarányú elegyét használtuk. Ily módon megkaptuk a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/z 845 $[M+H]^+$.

24. példa

(I) általános képletű vegyület [2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = -NH, B = -C(O)-$(CH_2)_q$-, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = -$(CH_2)_r$-CH=CH-, r = 1 és n = 1] előállítása

A 3. példa szerinti B) vegyületből 85 mg-ot (0,083 mmolt) 10 ml metanolban visszafolyatás közben 4 óra hosszat forraltunk, hogy eltávolítsuk a 2'-es helyzetben lévő acetilcsoportot. A reakcióelegyet a környezet hőmérsékletére hűtöttük, majd a környezet hőmérsékletén 7 órán át 1,0 ml (körülbelül 10 ekvivalens) 1 N lítium-hidroxid-oldattal kezeltük. Az elegy pH-ját ezután közel semlegesre állítottuk be 1 N sósavoldat beadagolásával. A metanol részleges eltávolítása után a reakcióelegyet metilén-kloriddal hígítottuk. A két réteget elválasztottuk, és a szerves réteget magnézium-szulfáttal szárítottuk, szűrtük, majd bepároltuk. A nyersterméket szilikagélen kromatográfiás módszerrel tisztítottuk. Eluálószerként metilén-klorid, metanol és ammónium-hidroxid 10:1:0,05 térfogatarányú elegyét használtuk. Így 74,5 mg mennyiségben 96,1 %-os hozammal kaptuk meg a cím szerinti vegyületet.

MS (ESI) m/t 944 $[M+H]^+$.

HRMS a $C_{50}H_{78}N_3O_{14}$ képlet alapján: számított: 944,5478; mért: 944,5479.

Szabadalmi igénypontok

1. 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- *n* értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  - (1) -O-; vagy
  - (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó $-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  - (1) $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  - (2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  - (3) $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  - (4) $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  - (5) $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
  - (6) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, és
  - (7) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
- D nincs jelen a molekulában, vagy
  - (1) alkiléncsoportot;
  - (2) ariléncsoportot;

(3) helyettesített ariléncsoportot;

(4) heteroariléncsoportot;

(5) helyettesített heteroariléncsoportot;

(6) alkilén-arilén-csoportot;

(7) arilén-arilén-csoportot;

(8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;

(9) heteroarilén-arilén-csoportot;

(10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;

(11) alkilén-heteroarilén-csoportot;

(12) arilén-heteroarilén-csoportot;

(13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;

(14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy

(15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot

jelent;

- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése

(1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;

(2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;

(3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos ;

(4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;

(5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

(6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,

(7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, vagy

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az m+q összege nem lehet 0; az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti

egész szám, és abban az esetben, ha sem az A molekularész, sem a B molekularész nincs jelen a molekulában, m értéke 0-tól eltérő, abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B és a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-től eltérő; és B csak abban az esetben lehet $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0.

2. Az 1. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok közül a következő vegyületek:

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, *m* = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = hidrogénatom, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,3-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A nincs jelen, B = -N=CH-, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = NH, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 0, A = NH, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = acetilcsoport, m = 2, A = NH, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,3-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,3--fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 2, A = -O-, B = $-(CH_2)_q-$, q = 1, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 2, A = -O-, B nincs jelen, D = 3,4-kinoléncsoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 3, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 2, A nincs jelen, B nincs jelen, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r$--CH=CH-, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CHOH-(CH_2)_q-$, q = 1, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = acetilcsoport, m = 1, A nincs jelen, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 1, D nincs jelen, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (II) általános képletében R^p = H, m = 2, A = -NH-, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2-fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 0 és n = 1;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CH(OH)-(CH_2)_q-$, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 3;

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében R^p = H, m = 1, A nincs jelen, B = $-CH(OH)-(CH)(OH)-(CH_2)_q-$, q = 0, D nincs jelen, E nincs jelen, n = 1; és

- az a vegyület, amelynek (I) általános képletében 2'-R^p = H, 4"-R^p = H, m = 2, A = NH, B = $-C(O)-(CH_2)_q-$, q = 0, D = 1,2--fenilén-csoport, E = $-(CH_2)_r-CH=CH-$, r = 1 és n = 1.

3. Baktériumos fertőzések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények, amelyek farmakológiai szempontból elfogadható hordozóanyaggal kombinálva gyógykezeléshez hatásos mennyiségben tartalmazzák az 1. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok valamelyikét vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját, illetve észterét.

4. Eljárás baktériumos fertőzések kezelésére azzal jellemezve, hogy az ilyen kezelésre szoruló emlősök szervezetébe olyan gyógyszerkészítményt juttatunk be, amely gyógykezeléshez hatásos mennyiségben tartalmazza az 1. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok valamelyikét vagy annak farmakológiai szempontból elfogadható sóját, illetve észterét.

5. Az 1. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok közül a (I) általános képletű vegyületek.

6. Az 5. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (I) általános képletében E jelentése -CH=CH- képletű csoport és n = 1.

7. Az 1. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok közül a (II) általános képletű vegyületek.

8. A 7. igénypont szerinti 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok közül azok a vegyületek, amelyek (II) általános képletében E jelentése -CH=CH- képletű csoport és n = 1.

9. Eljárás olyan 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok előállítására, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;

- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) -O-; vagy
  (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó $-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  (2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (3) $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (4) $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  (5) $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
  (6) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, és
  (7) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
- D nincs jelen a molekulában, vagy
  (1) alkiléncsoportot;
  (2) ariléncsoportot;
  (3) helyettesített ariléncsoportot;
  (4) heteroariléncsoportot;
  (5) helyettesített heteroariléncsoportot;
  (6) alkilén-arilén-csoportot;
  (7) arilén-arilén-csoportot;
  (8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;

(9) heteroarilén-arilén-csoportot;

(10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;

(11) alkilén-heteroarilén-csoportot;

(12) arilén-heteroarilén-csoportot;

(13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;

(14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy

(15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot

jelent;

- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése

(1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;

(2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;

(3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;

(4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;

(5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

(6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,

(7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, vagy

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az m+q összege nem lehet 0; az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti egész szám, és abban az esetben, ha sem az A molekularész, sem a B molekularész nincs jelen a molekulában, m értéke 0-tól eltérő; abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B és a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-tól eltérő; és B csak abban az esetben lehet

$-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0,

azzal jellemezve, hogy

(a) egy (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és $H_2N-(CH_2)_m-$ -A-B-D-X^1 általános képletű reagens vegyületet - ebben az általános képletben m, A, B és D jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos, X^1 jelentése pedig a klóratom, a brómatom, a jódatom és a trifluor-metánszulfonát közül megválasztott kilépő atom vagy kilépőcsoport - reagáltatva (12) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő; és

(b) az (a) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy U helyén 4"-R^p-O-kladinózt tartalmazó (10) általános képletű vegyületekből kiindulva (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

11. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű vegyületeket állítunk elő olyan vegyületekből, amelyek (10) általános képletében U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képez.

12. A 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben reagensként 2-[(2-jód-fenil)-metoxi]-etil-amint alkalmazunk.

13. Eljárás olyan 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok előállítására, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) -O-; vagy
  (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó $-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  (2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (3) $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (4) $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentésessel azonos;
  (5) $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
  (6) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, és
  (7) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
- D nincs jelen a molekulában, vagy
  (1) alkiléncsoportot;
  (2) ariléncsoportot;
  (3) helyettesített ariléncsoportot;

(4) heteroariléncsoportot;

(5) helyettesített heteroariléncsoportot;

(6) alkilén-arilén-csoportot;

(7) arilén-arilén-csoportot;

(8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;

(9) heteroarilén-arilén-csoportot;

(10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;

(11) alkilén-heteroarilén-csoportot;

(12) arilén-heteroarilén-csoportot;

(13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;

(14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy

(15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot

jelent;

- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése

(1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;

(2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;

(3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;

(4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;

(5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

(6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,

(7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, vagy

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az m+q összege nem lehet 0; az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti egész szám, és abban az esetben, ha sem az A molekularész,

sem a B molekularész nincs jelen a molekulában, m értéke 0-tól eltérő; abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B és a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-tól eltérő; és B csak abban az esetben lehet $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0,

azzal jellemezve, hogy

(a) egy (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és egy $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ általános képletű első reagens vegyületet - ebben az általános képletben m és A jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos, X^2 pedig hidrogénatom - reagáltatva (11) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő;

(b) az (a) lépésben kapott intermedier vegyületet $B'-D-X^1$ általános képletű reagens vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben X^1 jelentése a klóratom, a brómatom, a jódatom és a trifluor-metánszulfonát-csoport közül kiválasztott kilépő atom vagy csoport, B' a B prekurzor-molekularésze, D jelentése pedig a fentiekben megadott jelentéssel azonos - egy második (12) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő; és

(c) a (b) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy U helyén 4"-R^p-O-kladinózt tartalmazó (10) általános

képletű vegyületekből indulunk ki és (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (a) lépésben $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ általános képletű reagensként hidrazint vagy etilén-diamint alkalmazunk.

16. Eljárás olyan 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok előállítására, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) -O-; vagy
  (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó $-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) $-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  (2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (3) $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport,
  (4) $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  (5) $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;
  (6) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, és
  (7) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport;

- D nincs jelen a molekulában, vagy
  (1) alkiléncsoportot;
  (2) ariléncsoportot;
  (3) helyettesített ariléncsoportot;
  (4) heteroariléncsoportot;
  (5) helyettesített heteroariléncsoportot;
  (6) alkilén-arilén-csoportot;
  (7) arilén-arilén-csoportot;
  (8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;
  (9) heteroarilén-arilén-csoportot;
  (10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;
  (11) alkilén-heteroarilén-csoportot;
  (12) arilén-heteroarilén-csoportot;
  (13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;
  (14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy
  (15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot
  jelent;
- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése
  (1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;
  (2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;
  (3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  (4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;
  (5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;
  (6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,
  (7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, és

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az m+q összege nem lehet 0; az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti egész szám, és abban az esetben, ha sem az A molekularész, sem a B molekularész nincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-tól eltérő, abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B és a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-tól eltérő; és B csak abban az esetben lehet $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0,

azzal jellemezve, hogy

(a) egy (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, U' jelentése pedig hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képezhet -, és egy $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ általános képletű első reagens vegyületet - ebben az általános képletben m és A jelentése a már megadott, X^2 pedig N-védő csoport - reagáltatva (11) általános képletű intermedier vegyületet állítunk elő;

(b) az (a) lépésben kapott intermedier vegyületet $B'-D-X^1$ általános képletű vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben X^1 jelentése a klóratom, a brómatom, a jódatom és a trifluor-metánszulfonát-csoport közül kiválasztott kilépő atom vagy csoport, B' a B prekurzor-molekularésze, D jelentése pedig a fentiekben megadott jelentéssel azonos - egy (13) általános képletű második intermedier vegyületet állítunk elő; és

(c) a (b) lépésben előállított vegyületet ciklizáljuk és adott esetben redukáljuk.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy U helyén 4"-R^p-O-kladinózt tartalmazó (10) általános képletű vegyületeket használunk és (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

18. Eljárás olyan 6,11-áthidalt eritromicinszármazékok előállítására, amelyek (I) vagy (II) általános képletében

- m értéke 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7;
- n értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4;
- az R^p szubsztituensek jelentése - az egyes előfordulási helyeiken egymástól függetlenül - hidrogénatom vagy hidroxilcsoportot védő csoport;
- A nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) -O-; vagy
  (2) R^1 helyén hidrogénatomot vagy arilcsoporttal vagy heteroarilcsoporttal adott esetben szubsztituált, 1 - 6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó -N(R^1)- általános képletű csoport;
- B nincs jelen a molekulában, vagy jelentése
  (1) -$(CH_2)_q$- általános képletű csoport, amelyben q értéke 0, 1, 2, 3, 5 vagy 6;
  (2) -C(O)-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport,
  (3) -C(O)-O-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport,
  (4) -C(O)-NR^1-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport, amelyben R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos;
  (5) -N=CH-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport;
  (6) -CH(OH)-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport, és
  (7) -CH(OH)-CH(OH)-$(CH_2)_q$- általános képletű csoport;
- D nincs jelen a molekulában, vagy

(1) alkiléncsoportot;

(2) ariléncsoportot;

(3) helyettesített ariléncsoportot;

(4) heteroariléncsoportot;

(5) helyettesített heteroariléncsoportot;

(6) alkilén-arilén-csoportot;

(7) arilén-arilén-csoportot;

(8) helyettesített arilén-arilén-csoportot;

(9) heteroarilén-arilén-csoportot;

(10) helyettesített heteroarilén-arilén-csoportot;

(11) alkilén-heteroarilén-csoportot;

(12) arilén-heteroarilén-csoportot;

(13) helyettesített arilén-heteroarilén-csoportot;

(14) heteroarilén-heteroarilén-csoportot; vagy

(15) helyettesített heteroarilén-heteroarilén-csoportot

jelent;

- E nincs jelen a molekulában vagy jelentése

(1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ általános képletű csoport;

(2) $-(CH_2)_r-O-$ általános képletű csoport - ahol r értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4 -;

(3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ általános képletű csoport, ahol R^1 jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos -;

(4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ általános képletű csoport;

(5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ általános képletű csoport;

(6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ általános képletű csoport,

(7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ általános képletű csoport, és

(8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ általános képletű csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az m+q összege nem lehet 0, az m+n+q+r összeg - a határértékeket is beleértve - 2 és 7 közötti egész szám, és abban az esetben, ha sem az A molekularész, sem a B molekularész nincs jelen a molekulában, m értéke 0-tól eltérő, abban az esetben ha E jelentése -CH=CH- és az A, a B és a D molekularészek közül egyik sincs jelen a molekulában, akkor m értéke 0-tól eltérő, és B csak abban az esetben lehet $-N=CH-(CH_2)_q-$ általános képletű csoport, ha A nincs jelen a molekulában és m értéke 0,

azzal jellemezve, hogy

(a) egy (10) általános képletű vegyületet - a (10) általános képletben U jelentése 4"-R^p-O-kladinóz, R^p jelentése hidroxilcsoportot védő csoport, U' jelentése hidrogénatom, illetve U és U' azzal a szénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, karbonilcsoportot képez -, és egy $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^3$ általános képletű első reagens vegyülettel reagáltatva - ebben az általános képletben m, A, B és D jelentése a fentiekben megadott jelentéssel azonos, és az X^3 szubsztituens pedig olyan csoport, amelynek $-(CH_2)_r-Y$ általános képletében r jelentése a már megadott, Y jelentése pedig N-prekurzor, acil-prekurzor, hidroxilcsoport vagy $-CH_2-I$ képletű molekularész - reagáltatva (16) általános képletű első intermedier vegyületet állítunk elő,

(b) az (a) lépésben előállított első intermedier vegyületet kettőskötés módosítására alkalmas vegyülettel kezelve (17) általános képletű második intermedier vegyületet állítunk elő - a (17) általános képletben E' jelentése reakcióképes molekularésszel - mégpedig -CH(O), -OH, $-NH_2$ vagy -C(O)OH képletű csoporttal vagy epoxigyűrűvel - rendelkező E-prekurzor; és

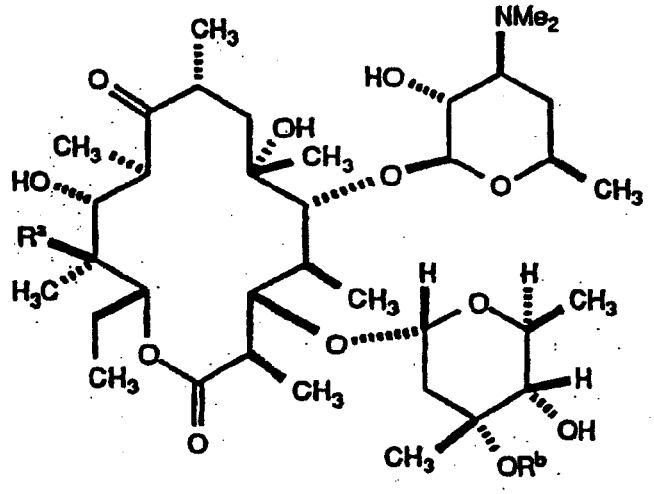
(c) a (b) lépésben kapott vegyületet ciklizáljuk.

19. A 18. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy U helyén 4"-R^p-O-kladinózt tartalmazó (10) általános képletű vegyületekből indulunk ki és (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő.

A meghatalmazott:

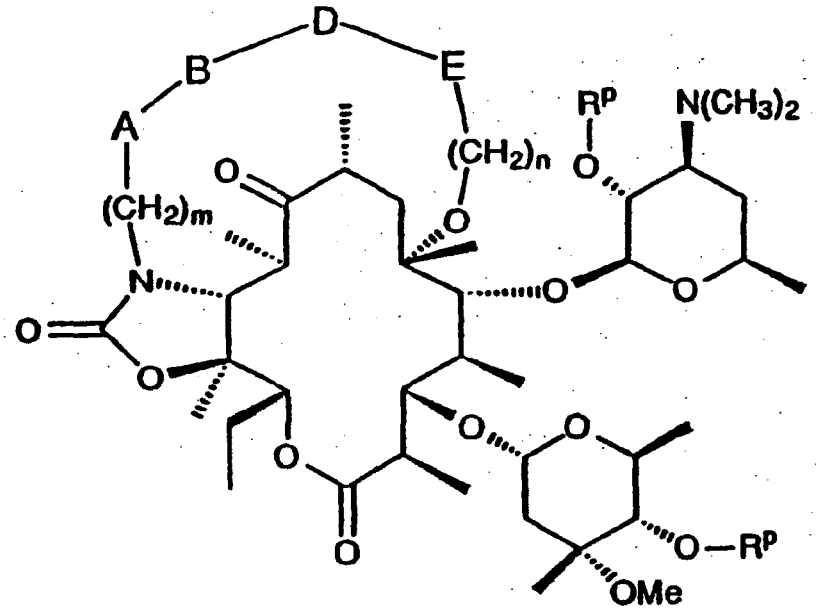
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Dr. Valyon Józsefné
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

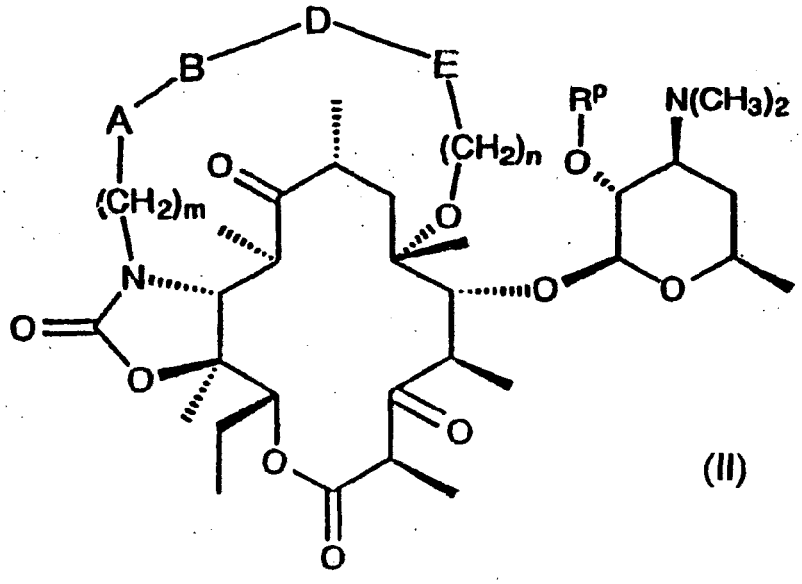


(E)

eritromicin	R^a	R^b
A	-OH	$-CH_3$
B	-H	$-CH_3$
C	-OH	-H
D	-H	-H

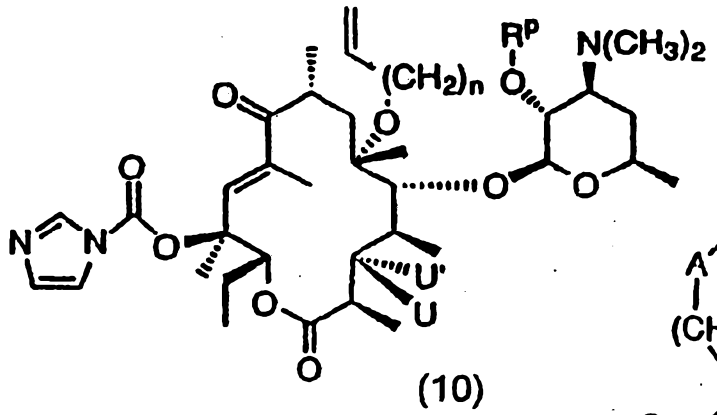


(I)

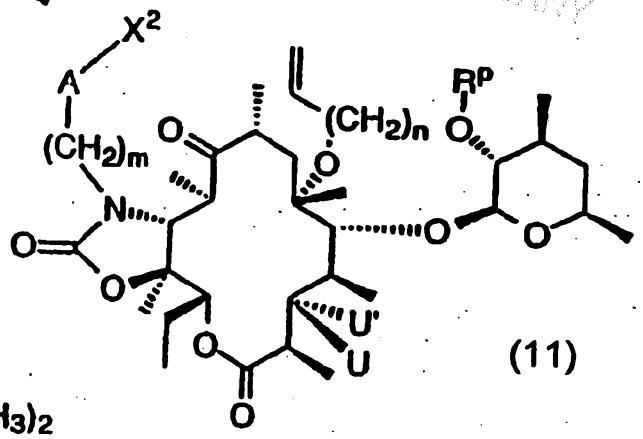


(II)

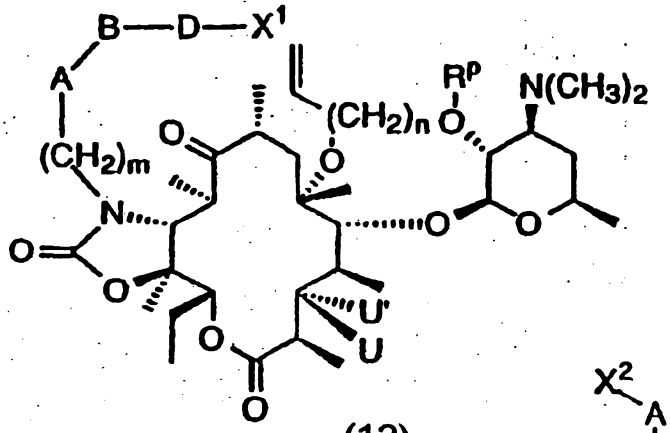
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



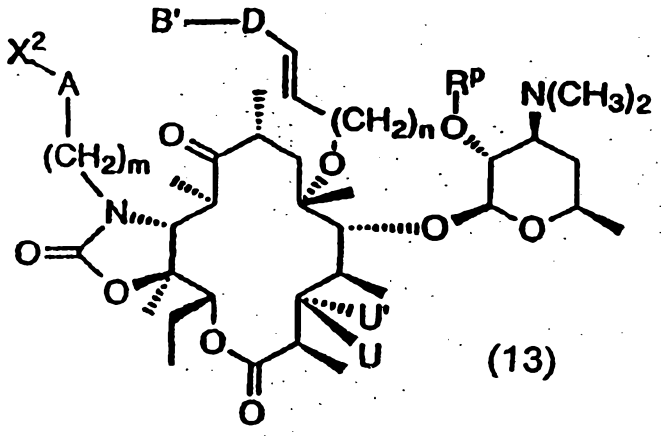
(10)



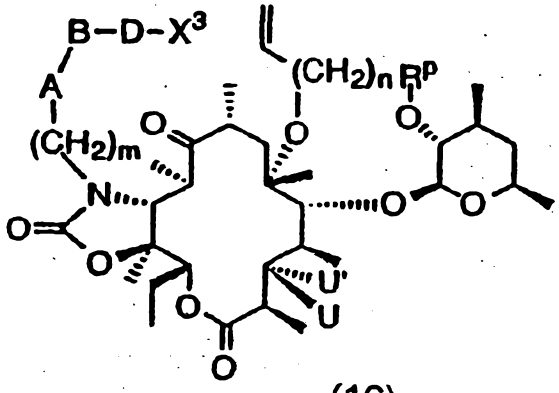
(11)



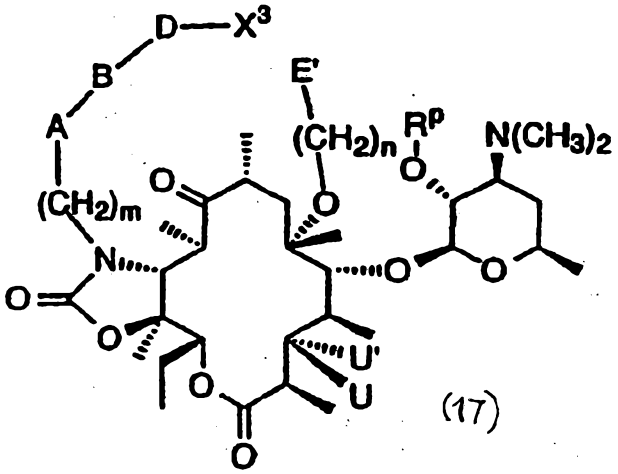
(12)



(13)



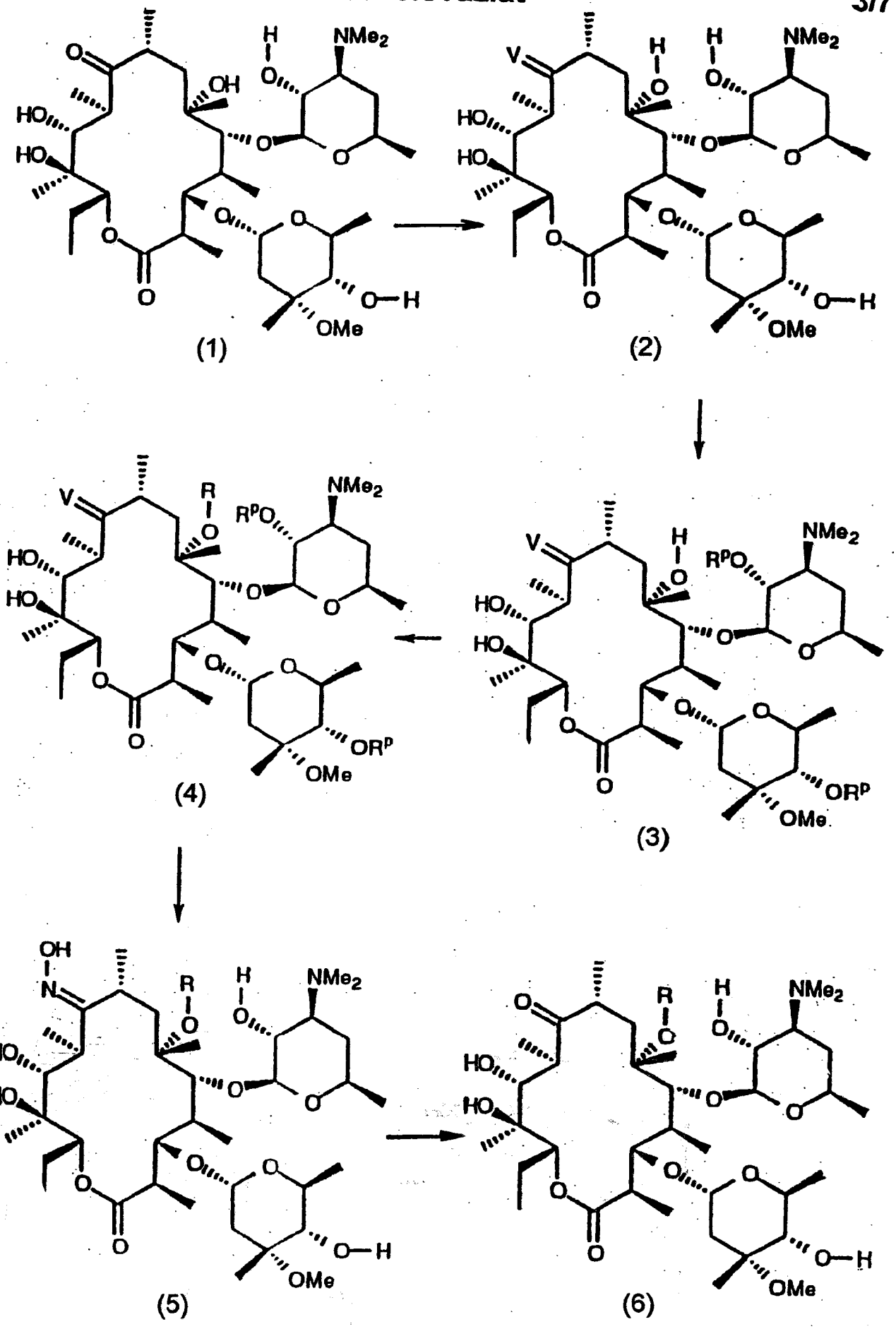
(16)



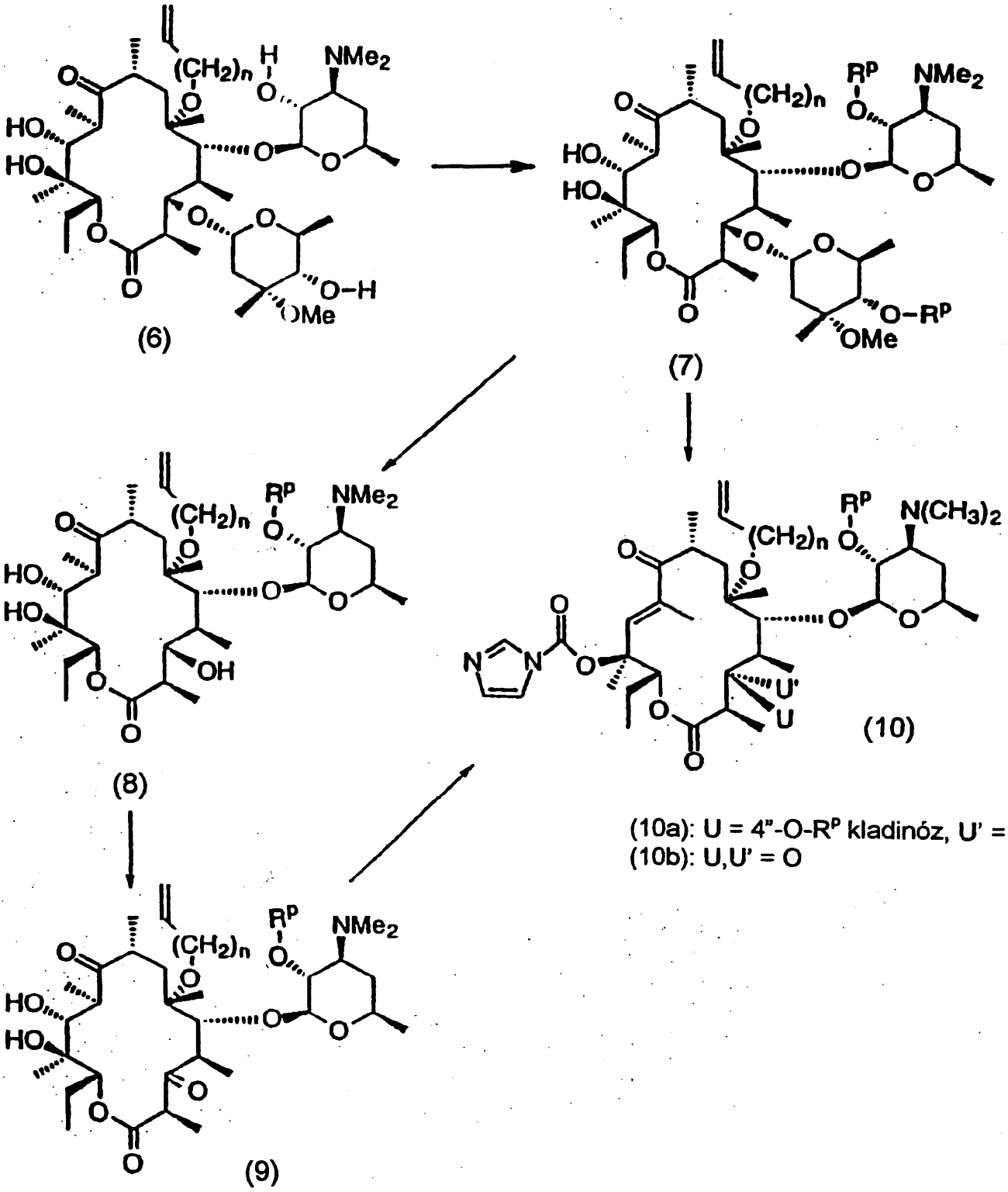
(17)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

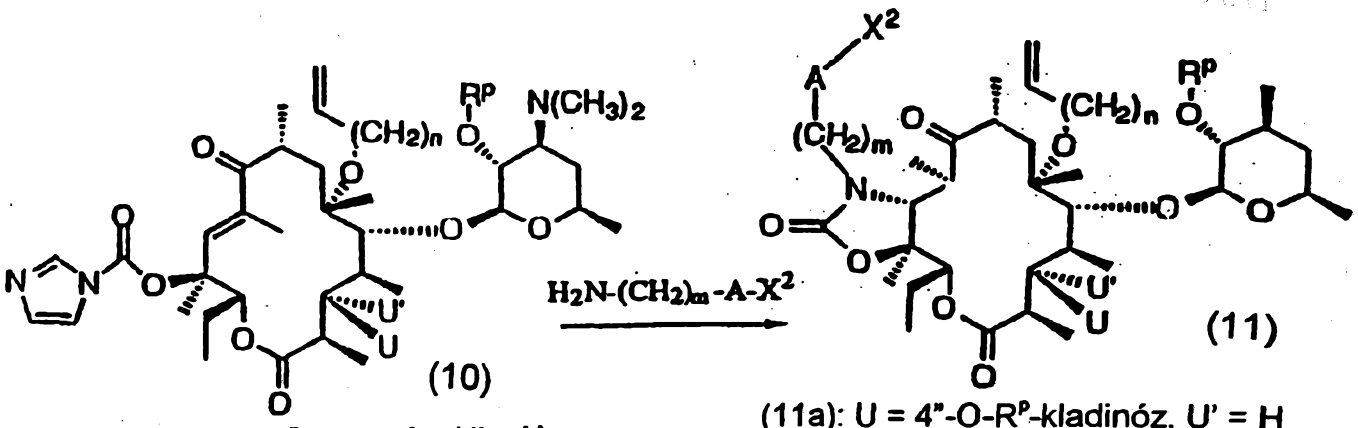
1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

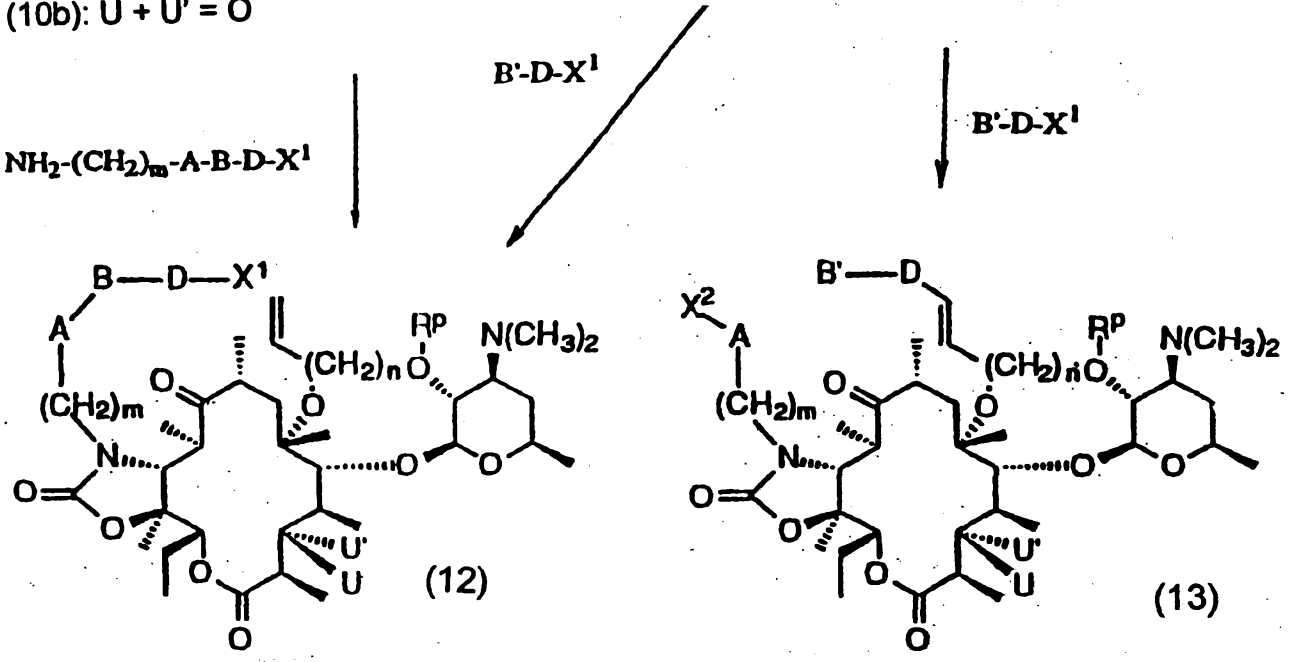


3. reakcióvázlat



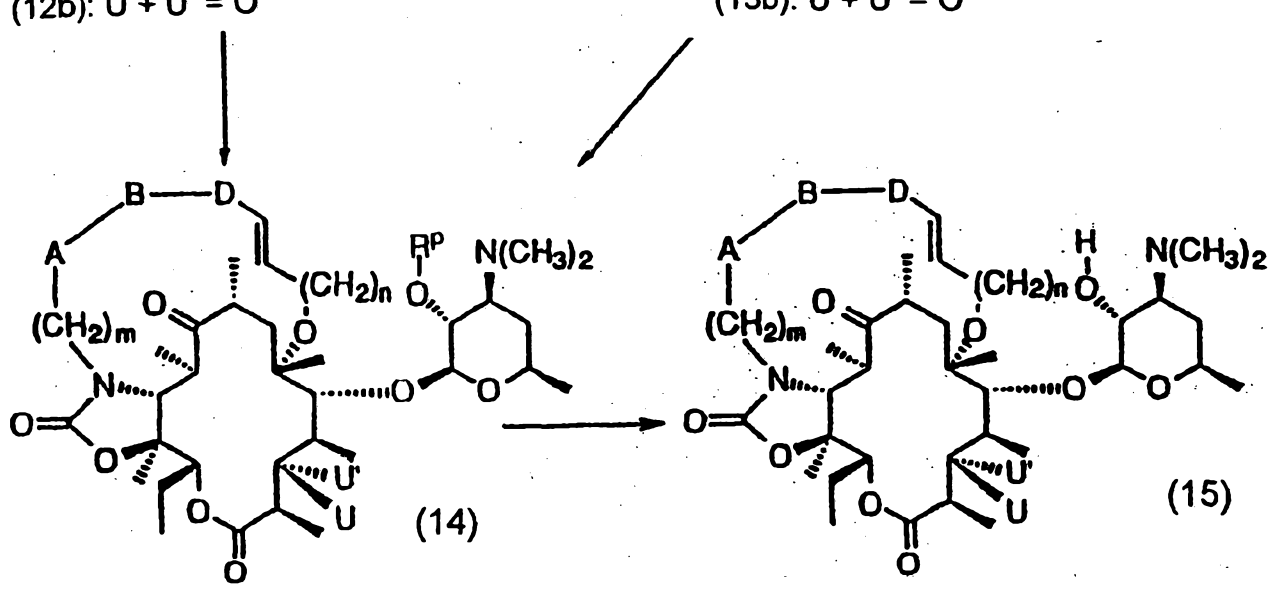
(10a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(10b): U + U' = O

(11a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(11b): U + U' = O



(12a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(12b): U + U' = O

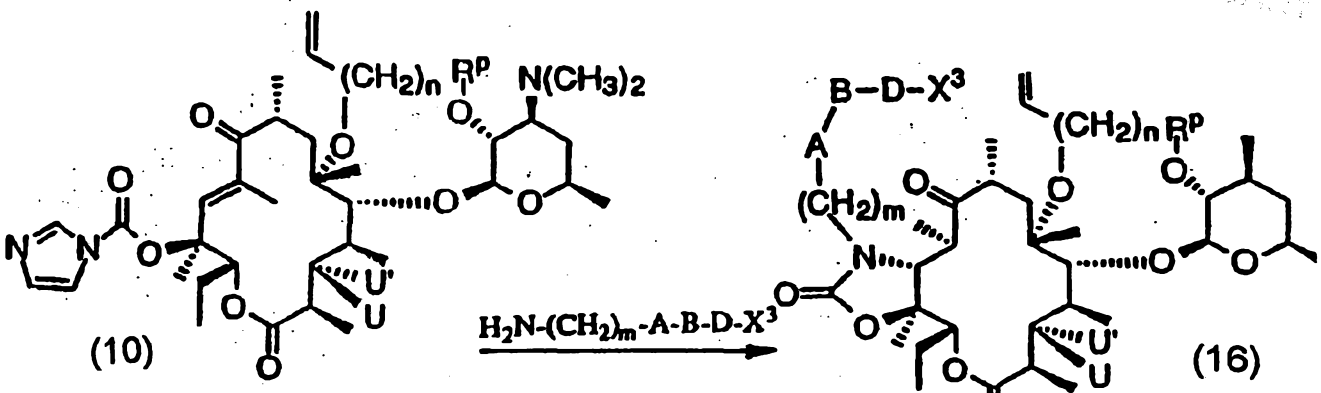
(13a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(13b): U + U' = O



(14a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(14b): U + U' = O

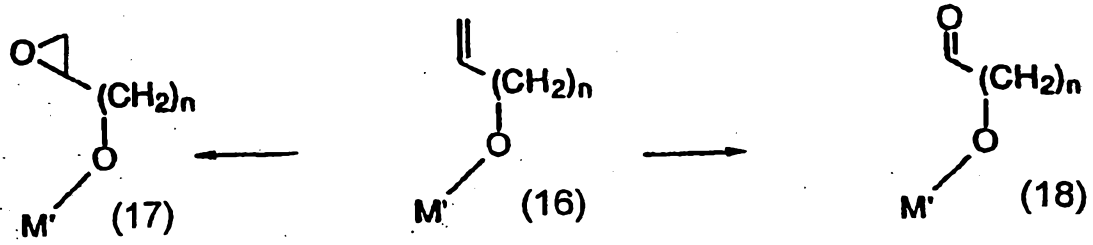
(15a): U = 4"-O-R^p-kladinóz, U' = H
(15b): U + U' = O

4. reakcióvázlat



(10a): U = 4"-O-R^P-kladinóz, U' = H
(10b): U + U' = O

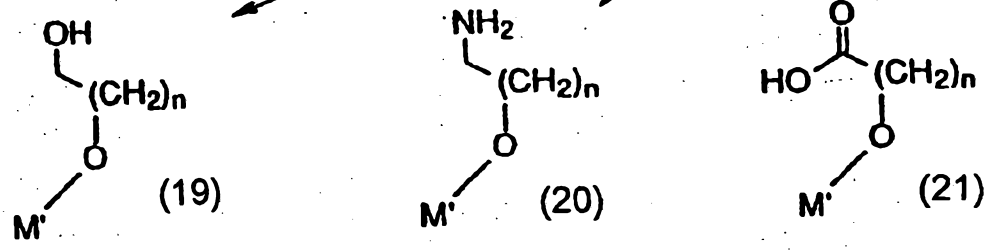
(16a): U = 4"-O-R^P-kladinóz, U' = H
(16b): U + U' = O



(17a)
(17b)

(16a)
(16b)

(18a)
(18b)

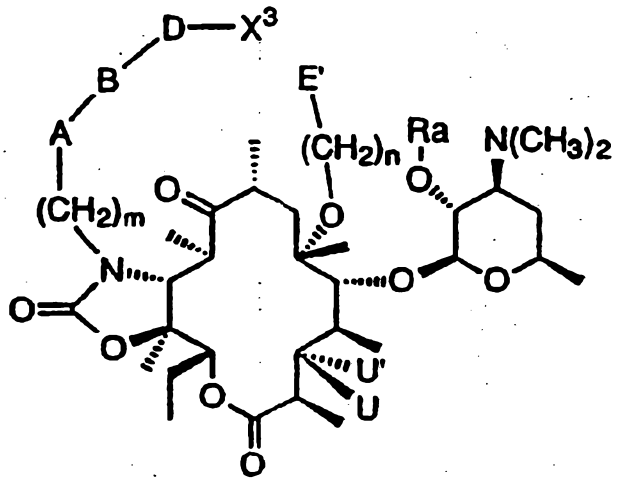


(19a)
(19b)

(20a)
(20b)

(21a)
(21b)

5. reakcióvázlat



(I) vagy (II)

(19a), (19b), (20a), (20b)
(21a), (21b), (22a) vagy (22b)