

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 -2316

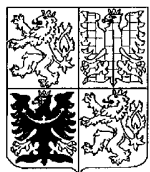
(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 17/04

C 07 H 17/08

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.12.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.12.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/980646**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.10.2001**
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/HR99/00035**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/40589**

(71) Přihlašovatel:

PLIVA, FARMACEUTSKA INDUSTRIJA,
DIONIČKO DRUŠTVO, Zagreb, HR;

(72) Původce:

Burek Gordana, Zagreb, HR;
Lazarevski Gorjana, Zabreb, HR;
Kobrehel Gabrijela, Zabreb, HR;

(74) Zástupce:

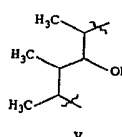
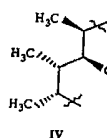
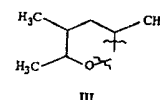
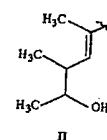
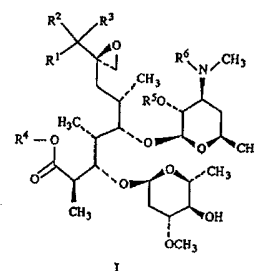
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Nové deriváty ze třídy oleandomycinu

(57) Anotace:

Deriváty oleandomycinu obecného vzorce I, kde R¹ znamená skupinu -CH₂CH₃, skupinu vzorce II, společně s R² znamená skupinu vzorce III nebo společně s R⁴ znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V R² společně s R³ znamená keton nebo společně s R¹ znamená skupinu vzorce III, R³ znamená skupinu OH nebo společně s R² znamená keton, R⁴ znamená methylovou skupinu nebo společně s R¹ znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V, R⁵ znamená vodík nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, R⁶ znamená vodík nebo methylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu, a jejich farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.



Nové deriváty ze třídy oleandomycinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin ze třídy makrolidového antibiotika oleandomycinu, meziproduktů jejich přípravy, způsobu jejich přípravy a rovněž farmaceuticky přijatelných adičních solí s anorganickými nebo organickými kyselinami.

Dosavadní stav techniky

Oleandomycin je makrolidové antibiotikum (US patent 2 757 123), mající spektrum aktivity podobné erythromycinu A. Oleandomycinová struktura je charakterizovaná 14-členným laktonovým kruhem s ketoskupinou v poloze C-9, cukrem desosaminem v poloze C-5 a cukrem oleandrozou v poloze C-3 a rovněž třemi skupinami OH. Liší se od jiných polyoxomakrolidů exocyklickým epoxidovým kruhem na atomu C-8. Dřívější zkoumání (JACS 82, 3225-3227, 1960; JOC 51, 5397-5400, 1986) ukázaly jeho mimořádnou citlivost jak v kyselých, tak zásadických podmínkách. V kyselém prostředí se epoxid v poloze C-8 otevře, oleandrosa se odštěpí a dochází ke kontrakci aglykonového kruhu. Působení báze způsobuje dehydrataci H-10 a OH-11 za tvorby dvojné vazby C-10/C11 a vzniku anhydrooleandomycinu. Všechny tyto transformace způsobují ztrátu antibiotického účinku.

Je známo, že podobné transformace v erythromycinu A s účastí OH skupin jsou do značné míry inhibovány jejich O-methylací (Watanabe Y. a kol., US patent 4 331 803, 5/1982). Reakcí erythromycinu A s benzyloxykarbonylchloridem a poté methylací získaných 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)derivátů, eliminací chránících skupin a N-methylací se získá vedle O-methylerythromycinu (clarithromycin), podstatné množství 11 O-methylerythromycinu a polysubstituovaných analogů (Morimo S. a kol., J. Antibiotics 1984, 37, 187). Clarithromycin je stabilnější v kyselém prostředí než erythromycin A a vykazuje zvýšenou *in vitro* aktivitu proti gram pozitivním bakteriálním kmenům (Kirst H. A. a kol., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419). Podobně byla také syntetizována série O-methylderivátů azythromycinu (Kobrehel G. a kol., US patent 5 250 518, 5/1993).

Naše úsilí, inhibovat tvorbu inaktivního anhydrooleandomycinu O-methylací C-1 hydroxylové skupiny, retroaldolovou fragmentací, dehydratací a izomerizací vedlo k sérii

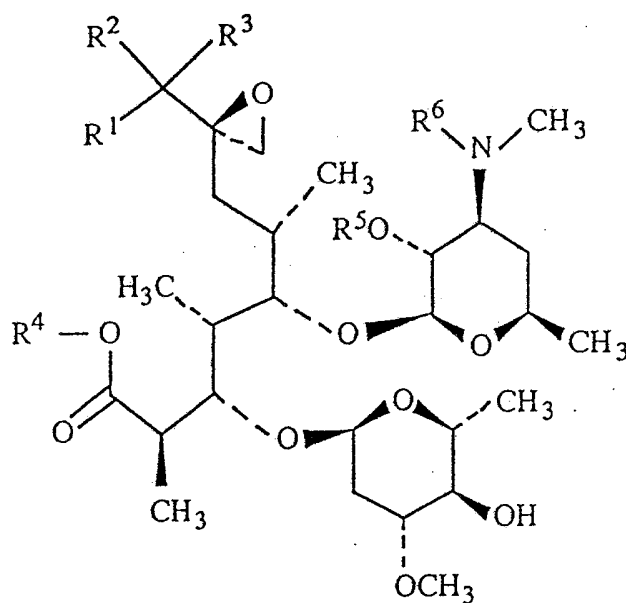
lineárních a cyklických derivátů oleandomycinu, dosud nepopsaných, které mohou sloužit jako meziprodukty pro chimerní oleandomyciny s potenciální biologickou účinností.

Syntéza těchto derivátů zahrnuje reakci oleandomycinu s benzyloxykarbonylchloridem za získání 2'-O,3'-bis(benzyloxykarbonyl)oleandomycinu, reakci s methyljodidem v přítomnosti hydridu sodného, eliminaci chránících skupin v polohách 2' a 3' a reduktivní 3'-N-methylaci.

Oleandomycinové deriváty podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami, způsob a meziprodukty pro jejich přípravu nebyly dosud ve stavu techniky popsány.

Podsata vynálezu

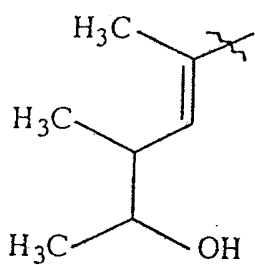
Nové deriváty oleandomycinu obecného vzorce I



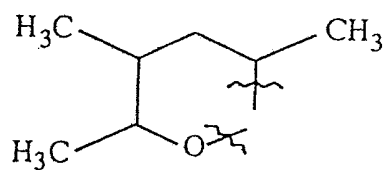
I

kde

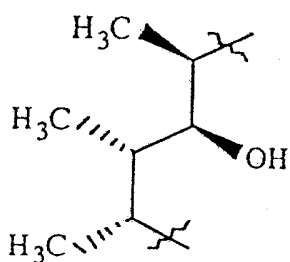
R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, skupinu vzorce II, společně s R^2 znamená skupinu vzorce III nebo společně s R^4 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V



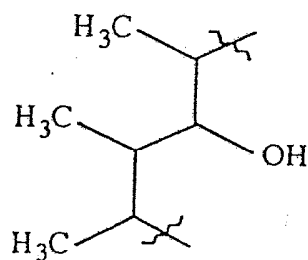
II



III



IV



V

R^2 společně s R^3 znamená keton nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce III,

R^3 znamená skupinu OH nebo společně s R^2 znamená keton,

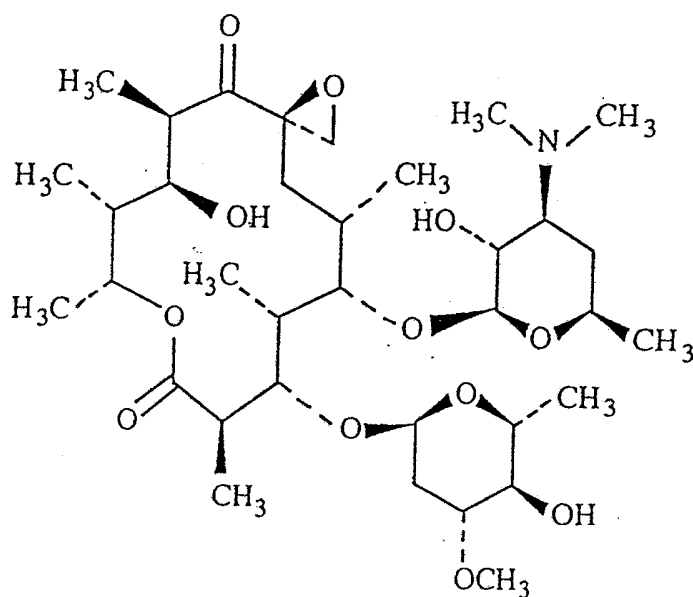
R^4 znamená methylovou skupinu nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V,

R^5 znamená vodík nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

R^6 znamená vodík nebo methylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami se připraví následovně.

Stupeň 1:



VI

Oleandomycin vzorce VI se nechá reagovat s benzyloxykarbonylchloridem v přítomnosti bázi, výhodně hydrogenuhličitanu sodného, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, výhodně benzenu nebo toluenu a získá se 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N-demethyleandomycin obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^4 znamená skupinu vzorce IV, R^2 společně s R^3 znamená keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu

Stupeň 2:

Reakci 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N-demethyleandomycinu ze stupně 1 s 1,3-3,25 ekvivalenty odpovídajícího methylačního činidla, výhodně s methyljodidem, a 1,1-3,75 ekvivalenty odpovídající báze, výhodně hydridem sodným, při teplotě od $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti, výhodně při $0\text{ až }5\text{ }^{\circ}\text{C}$, ve vhodném aprotickém rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi, výhodně DMSO-THF = 1:1 a separací na silikagelové koloně v systému toluen-ethylacetát = 1:1 se získá

sloučenina 2A obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 společně s R^3 znamená keton, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu,

sloučenina 2B obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^4 znamená skupinu vzorce V, R^2 společně s R^3 znamená keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, a

sloučenina 2C obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu vzorce II, R^2 společně s R^3 znamená keton, R^4 znamená methylovou skupinu a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu.

Relativní poměr chromatograficky homogenních produktů závisí na ekvimolárním poměru reakčních složek.

Stupeň 3:

Každý z oleandomycinových derivátů ze stupně 2 se odděleně podrobí hydrogenolýze s cílem eliminovat chránící benzyloxykarbonylové skupiny v polohách 2' a 3' podle metody, kterou popsal E. H. Flynn a kol. (Journal of American Chemical Society, 77, 3104, 1950).

Hydrogenolýza se provede v roztoku nižšího alkoholu, výhodně v ethanolu, v přítomnosti pufru NaOAc/HOAc (pH 5) s katalyzátorem, jako je palladiová čerň nebo palladium na uhlí, při tlaku vodíku 10^5 Pa při teplotě místnosti a získá se

v případě 2A, sloučenina 3A obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají význam jak je uvedeno pro sloučeninu 2A a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík, a

v případě 2B, sloučenina 3B obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají význam jak je uvedeno pro sloučeninu 2B a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík, a

v případě 2C, sloučenina 3C obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^2 znamená skupinu vzorce III, R^3 je OH skupina, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík.

Stupeň 4:

-methyloci v poloze 3' s 1-6,2 ekvivalenty formaldehydu (36%) v přítomnosti 1-4,2 ekvivalentů kyseliny mravenčí (98-100%) nebo jiným zdrojem vodíku, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou halogenované uhlovodíky, nižší alkoholy nebo nižší ketony, výhodně chloroform, při teplotě zpětného toku a získá se

v případě 3A, sloučenina 4A, obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 2A, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina, a

v případě 3B, sloučenina 4B obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 2B, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina a

v případě 3C, sloučenina 4C obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 3C, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina.

Skupiny vzorců II, III a V jsou uvedeny bez prostorové orientace vazeb a definují všechny kombinace orientace vazeb, a zahrnují všechny možné stereokonfigurace, tj. epimery.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli, které jsou také předmětem předkládaného vynálezu se získají reakcí nových oleanomycinových derivátů obecného vzorce I s alespoň ekvimolárním množstvím odpovídající anorganické nebo organické kyseliny, jako je chlorovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná, octová, propionová, trifluoroctová, maleinová, citronová, stearová, jantarová, ethyljantarová, methansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, laurylsulfonová, atd., v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci. Adiční soli se izolují filtrací, pokud jsou nerozpustné v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, srážením nerozpouštědlovým způsobem nebo odpařením rozpouštědla, nejčastěji lyofilizačními postupy.

Způsob přípravy nových derivátů oleandomycinu je ilustrován následujícími příklady, které rozsah vynálezu neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyloleandomycin

K roztoku oleandomycinu (50,98 g, 0,0741 mol) v benzenu (385 ml) se přidá NaHCO_3 (226,74 g; 2,6990 mol) a reakční směs se za míchání zahřívá k teplotě zpětného toku (55 až 60 °C). Za míchání a po kapkách se přidá během 4 hodin 95% benzyloxykarbonylchlorid (312 ml; 354,20 g; 2,0762 mol). Reakční směs se míchá dalších 24 hodin při stejné teplotě a ponechá se 42 hodiny při pokojové teplotě. Po filtraci se sraženina promyje benzenem (75 ml) a benzenový roztok se třikrát extrahuje 100 ml 0,25 N HCl a jednou 100 ml vody.

Benzenový roztok se suší nad CaCl_2 , filtruje a odpařením za sníženého tlaku se získá viskózní olejovitý zbytek (306,4 g), který se čistí chromatografií za sníženého tlaku na sloupci silikagelu 60 (230-400 mesh ASTM). Za tímto účelem se surový olejovitý produkt aplikuje na sloupec silikagelu (500 g) za tlaku dusíku $0,5 \cdot 10^5$ Pa. Přebytek činidla se odstraní promytím CH_2Cl_2 (1400 ml) a za použití systému methylenchlorid-methanol 95:5 (1000 ml) a po odpaření frakcí obsahujících chromatograficky homogenní produkt se získá 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyloleandomycin (19,77 g) s následujícími fyzikálně-chemickými konstantami:

EI-MS m/z 943

TLC, methylen chlorid-methanol, 95 : 5 R_f 0,397

toluen-ethylacetát, 1 : 1 R_f 0,420

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,28 (Ph), 5,11, 5,09 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5,58 (H-13), 4,95 (H-1''), 4,66 (H-2'), 4,49 (H-1'), 4,41 (H-3'), 3,80 (H-11), 3,70 (H-5''), 3,46 (H-3''), 3,40 (3''- OCH_3), 3,40 (H-5), 3,15 (H-4''), 3,00 (H-10), 3,00 (H-8a), 2,85 (H-8b), 2,83 (H-2), 2,80 (3'- NHCH_3), 2,35 (H-2''a), 2,24 (H-7a), 1,73 (H-7b), 1,69 (H-6), 1,69 (H-4a), 1,65 (H-4), 1,62 (H-12), 1,53 (H-2''b), 1,31 (5''- CH_3), 1,26 (13- CH_3), 1,22 (5'- CH_3), 1,20 (2- CH_3), 1,03 (6- CH_3), 1,03 (10- CH_3), 0,89 (4- CH_3), 0,86 (12- CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 214,2 (C-9), 176,4 (C-1), 156,4, 156,0 (OCO), 154,4, 154,3 (NCO), 136,6 (O Ph), 134,9 (N Ph), 128,5-127,6 (Ph), 101,8 (C-1'), 99,0 (C-1''), 86,1 (C-5), 80,1 (C-3), 77,6 (C-3''), 75,8 (C-4''), 74,6 (C-2'), 70,2 (C-13), 69,2 (C-5'), 68,7 (C-11), 68,5 (C-5''), 69,6, 69,5, 67,1 66,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 61,9 (C-8), 56,2 (3''- OCH_3), 54,7 (C-3'), 50,2 (8- CH_2), 44,5 (C-10), 44,3 (C-2), 42,2 (C-4), 41,4 (C-12), 35,4 (C-4'), 33,8 (C-6), 33,6 (C-2''), 30,0 (C-7), 28,9 (3'- NHCH_3), 20,4 (5'- CH_3), 18,1 (13- CH_3), 17,6 (5''- CH_3), 9,0 (4- CH_3), 8,5 (12- CH_3), 6,4 (10- CH_3).

Příklad 2

Metoda A

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicyn (2A)

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-*epi*-oleandomicyn (2B)

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-1-methoxy-10,11-anhydro-1,13-seko-oleandomicyn (2C)

K roztoku 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyloleandomicynu (6,00 g, 6,4 mmol) z příkladu 1 v směsi dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 48 ml) ochlazené na 0 až 5 °C, se postupně během 1 hodiny přidá methyljodid (1,32 ml; 20,7 mmol) zředěný se směsí dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60% hydrid sodný v minerálním oleji (0,76 g; 17,5 mmol). Reakční směs se míchá další 2 hodiny při stejné teplotě. Reakce se přeruší přidáním triethylaminu (10 ml), míchá se 10 minut, přidá se nasycený roztok NaCl (80 ml), míchá se dalších 10 minut a anorganická část se odfiltruje. Filtrát se extrahuje ethylacetátem (80 ml), organická vrstva se ještě dvakrát promyje nasyceným roztokem NaCl (80 ml) a suší se nad K₂CO₃. Po filtraci a odpaření za sníženého tlaku se získá nažloutlá amorfni sraženina (5,36 g). Chromatografií na sloupci silikagelu, za použití soustavy toluen-ethylacetát = 1:1, z reakční směsi (2,82 g) se izoluje chromatograficky homogenní sloučenina **2A** (0,40 g), chromatograficky homogenní sloučenina **2B** (0,12 g), a chromatograficky homogenní sloučenina **2C** (0,39 g), charakterizovaná následujícími fyzikálně chemickými konstantami.

2A

TLC, methylen chlorid-methanol, 95 : 5

R_f 0,587

toluen-ethylacetát, 1 : 1

R_f 0,687

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

¹H NMR (300 MHz, CHCl₃) δ 7,35-7,27 (Ph), 5,12, 5,09 (CH₂-Ph), 4,89 (H-1''), 4,64 (H-2'), 4,49 (H-1'), 4,46 (H-3'), 3,90 (H-3), 3,70 (1-OCH₃), 3,70 (H-5''), 3,61 (H-5'), 3,45 (H-3''), 3,41 (H-5), 3,40 (3''-OCH₃), 3,12 (H-4''), 2,85 (3'-NHCH₃), 2,79 (H-2), 2,76 (H-8a), 2,74 (H-8b), 2,56 (H-7a), 2,39 (H-10a), 2,34 (H-10b), 2,27 (H-2''a), 1,90 (H-6), 1,73 (H-4), 1,70 (H-4'a), 1,61 (H-4'b), 1,46 (H-2''b), 1,22 (5'-CH₃), 1,21 (5''-CH₃), 1,18 (2-CH₃), 1,16 (H-7b), 1,03 (6-CH₃), 1,03 (10-CH₃), 0,90 (4-CH₃).

^{13}C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 209,5 (C-9), 175,2 (C-1), 156,1, 155,7 (OCO), 154,2, 154,1 (NCO), 136,3 (*O* Ph), 134,9 (*N* Ph), 129,2-127,3 (Ph), 100,9 (C-1'), 97,8 (C-1''), 82,9 (C-5), 79,7 (C-3), 77,8 (C-3''), 75,5 (C-4''), 74,3 (C-2'), 68,2 (C-5'), 68,2 (C-5''), 69,3, 69,1, 67,1, 66,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 62,1 (C-8), 56,1 (3''- OCH_3), 54,5 (C-3'), 51,5 (1- OCH_3), 49,9 (8- CH_2), 42,0 (C-2), 39,4 (C-4), 35,9 (C-4'), 33,9 (C-2''), 32,4 (C-6), 31,7 (C-7), 29,1 (10- CH_2), 28,4 (3'- NHCH_3), 20,3 (5'- CH_3), 17,6 (6- CH_3), 17,4 (5''- CH_3), 11,9 (2- CH_3), 9,7 (4- CH_3), 7,1 (10- CH_3).

2B

TLC, methylen chlorid-methanol, 95 : 5

Rf 0,447

toluen-ethylacetát, 1 : 1

Rf 0,520

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,27 (Ph), 5,13, 5,08 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4,88 (H-13), 4,88 (H-1''), 4,66 (H-2'), 4,47 (H-3'), 4,41 (H-1'), 3,85 (H-11), 3,68 (H-5''), 3,66 (H-3), 3,62 (H-5'), 3,43 (H-3''), 3,40 (3''- OCH_3), 3,33 (H-5), 3,26 (H-10), 3,13 (H-4''), 2,83 (H-8a), 2,83 (H-8b), 2,81 (3'- NHCH_3), 2,67 (H-2), 2,64 (H-7a), 2,34 (H-2''a), 1,76 (H-6), 1,72 (H-12), 1,70 (H-4'a), 1,70 (H-4), 1,62 (H-4'b), 1,50 (H-2''b), 1,32 (H-7b), 1,28 (13- CH_3), 1,27 (5''- CH_3), 1,22 (5'- CH_3), 1,18 (2- CH_3), 1,12 (6- CH_3), 1,06 (10- CH_3), 1,03 (12- CH_3), 0,96 (4- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 211,3 (C-9), 174,9 (C-1), 156,5, 156,1 (OCO), 154,5, 154,4 (NCO), 136,6 (*O* Ph), 135,0 (*N* Ph), 128,5-127,6 (Ph), 101,6 (C-1'), 98,8 (C-1''), 83,9 (C-5), 79,8 (C-3), 77,7 (C-3''), 75,8 (C-4''), 74,6 (C-2'), 73,2 (C-13), 70,1 (C-11), 68,5 (C-5''), 68,3 (C-5'), 69,6, 69,4, 67,0, 66,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 61,5 (C-8), 56,2 (3''- OCH_3), 54,6 (C-3'), 51,2 (8- CH_2), 44,6 (C-2), 43,3 (C-4), 42,4 (C-10), 40,5 (C-12), 35,5 (C-4'), 33,7 (C-2''), 32,0 (C-6), 30,7 (C-7), 28,5 (3'- NHCH_3), 20,4 (5'- CH_3), 19,8 (6- CH_3), 17,5 (5''- CH_3), 15,2 (13- CH_3), 13,6 (2- CH_3), 10,5 (12- CH_3), 10,2 (10- CH_3), 9,2 (4- CH_3).

2C

TLC, methylen chlorid-methanol, 95 : 5

Rf 0,420

toluen-ethylacetát, 1 : 1

Rf 0,360

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34-7,20 (Ph), 6,74 (H-11), 5,10, 5,09 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4,84 (H-1 $''$), 4,64 (H-2 $'$), 4,51 (H-1 $'$), 4,43 (H-3 $'$), 3,94 (H-3), 3,84 (H-13), 3,72 (H-5 $''$), 3,58 (H-5 $'$), 3,44 (1- OCH_3), 3,42 (H-3 $''$), 3,38 (3 $''$ - OCH_3), 3,29 (H-5), 3,09 (H-4 $''$), 2,85 (3'- NHCH_3), 2,83 (H-8a), 2,83 (H-7a), 2,75 (H-8b), 2,73 (H-12), 2,65 (H-2), 2,19 (H-2 $''$ a), 1,84 (10- CH_3), 1,78 (H-4), 1,74 (H-4a), 1,69 (H-6), 1,39 (H-2 $''$ b), 1,24 (5 $''$ - CH_3), 1,22 (H-7b), 1,22 (13- CH_3), 1,08 (12- CH_3), 1,07 (2- CH_3), 1,00 (6- CH_3), 0,82 (4- CH_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 199,0 (C-9), 175,7 (C-1), 156,3, 156,0 (OCO), 154,6, 154,4 (NCO), 147,7 (C-11), 136,5 (O Ph), 135,2 (N Ph), 134,1 (C-10), 128,7-127,4 (Ph), 101,0 (C-1 $'$), 97,4 (C-1 $''$), 82,6 (C-5), 79,6 (C-3), 78,0 (C-3 $''$), 75,8 (C-4 $''$), 74,3 (C-2 $'$), 70,3 (C-13), 68,6 (C-5 $'$), 68,3 (C-5 $''$), 69,6, 69,3, 67,1, 66,9 ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), 62,0 (C-8), 56,1 (3 $''$ - OCH_3), 55,1 (C-3 $'$), 51,7 (1- OCH_3), 50,0 (8- CH_2), 41,0 (C-12), 40,3 (C-2), 38,6 (C-4), 37,0 (C-7), 35,4 (C-4 $'$), 33,9 (C-2 $''$), 33,1 (C-6), 28,9 (3'- NHCH_3), 20,9 (5'- CH_3), 20,7 (13- CH_3), 17,5 (5 $''$ - CH_3), 16,8 (6- CH_3), 14,0 (2- CH_3), 11,5 (10- CH_3), 10,1 (12- CH_3), 9,4 (4- CH_3).

Příklad 2

Metoda B

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicyn (2A)

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-1-methoxy-10,11-anhydro-1,13-seko-oleandomicyn (2C)

K roztoku 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyloleandomicynu (6,00 g, 6,4 mmol) z příkladu 1 ve směsi dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) ochlazené na 0 až 5 $^{\circ}\text{C}$, se přidává postupně během 1 hodiny methyljodid (1,32 ml; 20,7 mmol) zředěný směsí dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60% hydrid sodný v minerálním oleji (1,04 g; 23,9 mmol). Reakční směs se míchá další 2 hodiny při stejné teplotě. Reakce se přeruší přidáním triethylaminu (10 ml), míchá se 10 minut, přidá se nasycený roztok NaCl (80 ml), míchá se dalších 10 minut a anorganická část se odfiltruje. Filtrát se extrahuje ethylacetátem (80 ml), organická vrstva se ještě dvakrát promyje nasyceným roztokem NaCl (80 ml) a suší se nad K_2CO_3 . Po filtraci a odpaření za sníženého tlaku se získá nažloutlá amorfni sraženina (5,90 g). Chromatografií na sloupci silikagelu za použití soustavy toluen-ethylacetát = 1:1, se z reakční směsi (2,95 g) izoluje chromatograficky homogenní sloučenina 2A (0,12 g) a

chromatograficky homogenní sloučenina 2C (0,40 g), charakterizovaná fyzikálně chemickými konstantami jak uvedeno v příkladu 2, metoda A.

Příklad 2

Metoda C

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicyn (2A)

2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-*epi*-oleandomicyn (2B)

K roztoku 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-oleandomicynu (6,00 g, 6,4 mmol) z příkladu 1 ve směsi dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 48 ml) ochlazeném na 0 až 5 °C, se postupně přidá během 1 hodiny methyljodid (0,52 ml; 8,1 mmol) zředěný směsí dimethylsulfoxid-tetrahydrofuran (1:1, 12 ml) a 60% hydrid sodný v minerálním oleji (0,30 g; 6,8 mmol). Reakční směs se míchá další 2 hodiny při stejné teplotě. Reakce se přeruší přidáním triethylaminu (10 ml), míchá se 10 minut, přidá se nasycený roztok NaCl (80 ml), míchá se dalších 10 minut a anorganická část se odfiltruje. Filtrát se extrahuje ethylacetátem (80 ml), organická vrstva se ještě dvakrát promyje nasyceným roztokem NaCl (80 ml) a suší se nad K₂CO₃. Po filtraci a odpaření za sníženého tlaku se získá nažloutlá amorfni sraženina (5,59 g). Chromatografií na sloupci silikagelu za použití soustavy toluen-ethylacetát = 1:1 se z reakční směsi (2,80 g) získá chromatograficky homogenní sloučenina **2A** (0,44 g) a chromatograficky homogenní sloučenina **2B** (0,66 g), charakterizovaná fyzikálně chemickými konstantami jak uvedeno v příkladu 2, metodě A.

Příklad 3

3'-N-demethyl-11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicyn (3A)

Produkt **2A** (2,65 g, 3 mmol) se rozpustí v ethanolu (42 ml), pH se pufrem pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody) upraví na 6,8, přidá se Pd/C 10% (0,28 g) a reakční směs se hydrogenuje za míchání 3,5 hodiny v autoklávu za tlaku vodíku 10⁵ Pa při pokojové teplotě. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří na viskózní sirup, přidá se CHCl₃ (50 ml) a voda (50 ml), pH směsi se upraví 20% NaOH na 9,0, vrstvy se oddělí a vodné extrakty se extrahují třikrát CHCl₃ (50 ml). Spojené extrakty se suší nad K₂CO₃, filtrují, odpaří za

sníženého tlaku, případně čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití soustavy chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1, a získá se produkt (1,45 g) uvedený v názvu s následující fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS m/z 604

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1 R_f 0,602

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak 90:9:1,5 R_f 0,358

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,90 (H-1 $''$), 4,27 (H-1 $'$), 3,99 (H-3), 3,74 (H-5 $''$), 3,70 (1-OCH $_3$), 3,55 (H-5 $'$), 3,46 (H-5), 3,42 (H-3 $''$), 3,40 (3 $''$ -OCH $_3$), 3,19 (H-2 $'$), 3,17 (H-4 $''$), 2,81 (H-2), 2,77 (H-8a), 2,74 (H-8b), 2,67 (H-7a), 2,52 (H-3 $'$), 2,41 (H-10a), 2,40 (3'-NHCH $_3$), 2,35 (H-10b), 2,29 (H-2 $''$ a), 2,05 (H-6), 1,93 (H-4 $'$ a), 1,87 (H-4), 1,49 (H-2 $''$ b), 1,28 (5 $''$ -CH $_3$), 1,21 (2-CH $_3$), 1,20 (H-4 $'$ b), 1,20 (5'-CH $_3$), 1,10 (H-7b), 1,04 (4-CH $_3$), 1,02 (6-CH $_3$), 1,02 (10-CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 209,9 (C-9), 175,7 (C-1), 103,3 (C-1 $'$), 98,1 (C-1 $''$), 82,3 (C-5), 80,2 (C-3), 77,8 (C-3 $''$), 75,4 (C-4 $''$), 73,4 (C-2 $'$), 68,5 (C-5 $'$), 68,4 (C-5 $''$), 62,1 (C-8), 59,9 (C-3 $'$), 56,2 (3 $''$ -OCH $_3$), 51,4 (1-OCH $_3$), 49,8 (8-CH $_2$), 42,0 (C-2), 39,1 (C-4), 36,6 (C-4 $'$), 33,9 (C-2 $''$), 32,7 (3'-NHCH $_3$), 32,6 (C-7), 32,3 (C-6), 29,0 (10-CH $_2$), 20,6 (5'-CH $_3$), 17,2 (5 $''$ -CH $_3$), 17,0 (6-CH $_3$), 11,7 (2-CH $_3$), 10,3 (4-CH $_3$), 6,9 (10-CH $_3$).

Příklad 4

3'-N-demethyl-*epi*-oleandomicyn (3B)

Produkt **2B** (1,42 g, 1,5 mmol) se rozpustí v ethanolu (23 ml), pH se pufrům pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody) upraví na 6,8, přidá se Pd/C 10% (0,15 g) a reakční směs se hydrogenuje za míchání 4,5 hodiny v autoklávu za tlaku vodíku 10^5 Pa při pokojové teplotě. Izolace se uskuteční jako v příkladu 3. Po odpaření při sníženém tlaku se produkt případně čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití soustavy chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1, a získá se produkt (0,99 g) uvedený v názvu s následujícími fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS m/z 674

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak, 60:10:1 R_f 0,370

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak 90:9:1,5 R_f 0,170

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5,09 (H-13), 4,90 (H-1 $''$), 4,19 (H-1 $'$), 3,74 (H-11), 3,72 (H-5 $''$), 3,71 (H-3), 3,54 (H-5 $'$), 3,44 (H-5), 3,44 (H-3 $''$), 3,41 (3 $''$ -OCH $_3$), 3,23 (H-10), 3,17 (H-2 $'$), 3,15 (H-4 $''$), 2,88 (H-8a), 2,88 (H-8b), 2,77 (H-2), 2,53 (H-3 $'$), 2,41 (3 $'$ -NHCH $_3$), 2,34 (H-2 $''$ a), 2,21 (H-7a), 1,95 (H-4 $'$ a), 1,94 (H-6), 1,85 (H-7b), 1,70 (H-4), 1,53 (H-12), 1,51 (H-2 $''$ b), 1,30 (5 $''$ -CH $_3$), 1,27 (13-CH $_3$), 1,21 (5 $'$ -CH $_3$), 1,20 (2-CH $_3$), 1,18 (H-4 $'$ b), 1,13 (6-CH $_3$), 1,10 (12-CH $_3$), 1,09 (10-CH $_3$), 1,09 (4-CH $_3$).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 212,2 (C-9), 174,5 (C-1), 102,9 (C-1 $'$), 99,9 (C-1 $''$), 81,5 (C-3), 81,1 (C-5), 77,7 (C-3 $''$), 75,6 (C-4 $''$), 73,9 (C-2 $'$), 71,1 (C-13), 70,0 (C-11), 68,6 (C-5 $''$), 68,5 (C-5 $'$), 61,2 (C-8), 59,6 (C-3 $'$), 56,3 (3 $''$ -OCH $_3$), 49,9 (8-CH $_2$), 44,6 (C-2), 42,6 (C-12), 41,8 (C-10), 40,5 (C-4), 36,9 (C-4 $'$), 33,9 (C-2 $''$), 32,9 (3 $'$ -NHCH $_3$), 31,7 (C-7), 30,6 (C-6), 20,7 (5 $'$ -CH $_3$), 20,2 (6-CH $_3$), 17,6 (5 $''$ -CH $_3$), 16,7 (13-CH $_3$), 14,8 (2-CH $_3$), 10,1 (12-CH $_3$), 9,9 (4-CH $_3$), 9,2 (10-CH $_3$).

Příklad 5

3'-N-demethyl-1-methoxy-1,13-seko-oleandomicyn-9,13-hemiketal (3C)

Produkt **2C** (1,28 g, 1,3 mmol) se rozpustí v ethanolu (21 ml), pH se pufrům pH 5 (0,19 ml HOAc, 0,30 g NaOAc a 10 ml vody) upraví na 6,8, přidá se 10% Pd/C (0,18 g) a reakční směs se hydrogenuje za míchání 6 hodin v autoklávu za tlaku vodíku 10^5 Pa při pokojové teplotě. Izolace se provede jako v příkladu 3. Po odpaření za sníženého tlaku se produkt případně čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití soustavy chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1, a získá se produkt (0,81 g) uvedený v názvu s následujícími fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS m/z 690

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1

R $_f$ 0,556

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak

R $_f$ 0,302

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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,84 (H-1 $''$), 4,30 (H-1 $'$), 4,15 (H-13), 4,03 (H-3), 3,76 (H-5 $''$), 3,71 (1-OCH $_3$), 3,56 (H-5 $'$), 3,45 (H-3 $''$), 3,42 (H-5), 3,39 (3 $''$ -OCH $_3$), 3,18 (H-2 $'$), 3,14 (H-

4''), 2,84 (H-8a), 2,79 (H-2), 2,63 (H-8b), 2,54 (H-3'), 2,44 (H-7a), 2,41 (3'-NHCH₃), 2,26 (H-2''a), 2,10 (H-10), 1,96 (H-6), 1,94 (H-4'a), 1,92 (H-4), 1,85 (H-11a), 1,66 (H-12), 1,47 (H-2''b), 1,40 (H-11b), 1,36 (H-7b), 1,28 (5''-CH₃), 1,22 (5'-CH₃), 1,19 (H-4'b), 1,16 (2-CH₃), 1,04 (6-CH₃), 1,00 (13-CH₃), 0,98 (12-CH₃), 0,98 (4-CH₃), 0,81 (10-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃), δ 175,8 (C-1), 103,7 (C-1'), 98,1 (C-1''), 97,4 (C-9), 82,7 (C-5), 80,6 (C-3), 78,0 (C-3''), 75,6 (C-4''), 74,0 (C-2'), 68,7 (C-5'), 68,5 (C-5''), 66,9 (C-13), 60,5 (C-8), 60,1 (C-3'), 56,2 (3''-OCH₃), 51,7 (1-OCH₃), 49,5 (8-CH₂), 41,7 (C-2), 38,5 (C-4), 36,9 (C-4'), 35,5 (C-11), 34,0 (C-2''), 32,9 (3'-NHCH₃), 32,0 (C-12), 31,7 (C-6), 30,8 (C-7), 27,4 (C-10), 20,9 (5'-CH₃), 18,3 (4-CH₃), 18,0 (13-CH₃), 17,4 (5''-CH₃), 15,9 (10-CH₃), 11,6 (12-CH₃), 11,0 (2-CH₃), 10,5 (6-CH₃).

Příklad 6

11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicyn (4A)

K roztoku 3'-N-demethyl-11,12,13-trisnor-1-methoxy-10,11-seko-oleandomicynu z příkladu 3 (0,90 g; 1,5 mmol) v CHCl₃ (60 ml), se přidá 36% formaldehyd (0,236 ml; 8,5 mmol) a 98-100% kyselina mravenčí (0,217 ml; 5,8 mmol). Reakční směs se míchá 3,5 hodiny za zpětného toku, ochladí na pokojovou teplotu, nalije do vody (60 ml), pH směsi se upraví 2N NaOH na 9,0, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ještě třikrát CHCl₃ (30 ml).

Kombinované organické extrakty se suší nad K₂CO₃, filtrují, odpaří za sníženého tlaku, případně čistí na sloupci silikagelu za použití soustavy chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1, a získá se produkt uvedený v názvu (0,97 g) s následujícími fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS m/z 618

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak 60:10:1

R_f 0,787

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak 90:9:1,5

R_f 0,575

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

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,92 (H-1''), 4,27 (H-1'), 4,00 (H-3), 3,77 (H-5''), 3,69 (1-OCH₃), 3,48 (H-5'), 3,46 (H-3''), 3,41 (H-5), 3,40 (3''-OCH₃), 3,23 (H-2'), 3,14 (H-4''), 2,83 (H-2), 2,78 (H-8a), 2,75 (H-8b), 2,66 (H-7a), 2,49 (H-3'), 2,43 (H-10a), 2,28 (3'-N(CH₃)₂), 2,37 (H-10b), 2,31 (H-2''a), 2,04 (H-6), 1,88 (H-4), 1,65 (H-4'a), 1,48 (H-2''b), 1,29 (5''-

CH₃), 1,24 (H-4'b), 1,23 (2-CH₃), 1,20 (5'-CH₃), 1,20 (H-7b), 1,12 (4-CH₃), 1,05 (6-CH₃), 1,03 (10-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209,9 (C-9), 175,6 (C-1), 104,0 (C-1'), 98,5 (C-1''), 83,1 (C-5), 80,5 (C-3), 77,9 (C-3''), 75,7 (C-4''), 70,1 (C-2'), 68,9 (C-5'), 68,2 (C-5''), 65,2 (C-3'), 62,1 (C-8), 56,0 (3''-OCH₃), 51,4 (1-OCH₃), 49,9 (8-CH₂), 42,6 (C-2), 40,0 (3'-N(CH₃)₂), 39,6 (C-4), 33,9 (C-2''), 31,9 (C-6), 31,8 (C-7), 29,0 (10-CH₂), 28,4 (C-4'), 20,8 (5'-CH₃), 17,5 (6-CH₃), 17,2 (5''-CH₃), 12,7 (2-CH₃), 10,1 (4-CH₃), 7,0 (10-CH₃).

Příklad 7

epi-Oleandomycin (4B)

K roztoku 3'-*N*-demethyl-*epi*-oleandomicynu z příkladu 4 (1,12 g; 1,7 mmol) v CHCl₃ (75 ml) se přidá 36% formaldehyd (0,291 ml; 10,5 mmol) a 98-100% kyselina mravenčí (0,267 ml; 7,1 mmol). Reakční směs se míchá 7 hodin za zpětného toku. Izolace se provede jako v příkladu 6. Po odpaření za sníženého tlaku se produkt případně čistí na sloupci silikagelu za použití soustavy methylenchlorid-methanol-konc. amoniak 90:9:1,5, a získá se produkt obsažený v názvu (1,11 g) s následujícími fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS *m/z* 688

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak, 60:10:1

R_f 0,667

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak, 90:9:1,5

R_f 0,415

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

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 4,96 (H-13), 4,88 (H-1''), 4,21 (H-1'), 3,83 (H-11), 3,74 (H-5''), 3,72 (H-3), 3,48 (H-5'), 3,46 (H-3''), 3,41 (3''-OCH₃), 3,41 (H-5), 3,26 (H-10), 3,26 (H-2'), 3,15 (H-4''), 2,79 (H-8a), 2,79 (H-8b), 2,78 (H-2), 2,63 (H-7a), 2,55 (H-3'), 2,36 (H-2''a), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 1,88 (H-6), 1,84 (H-4), 1,77 (H-12), 1,71 (H-4'a), 1,53 (H-7b), 1,51 (H-2''b), 1,29 (5''-CH₃), 1,29 (13-CH₃), 1,27 (H-4'b), 1,23 (2-CH₃), 1,22 (5'-CH₃), 1,17 (4-CH₃), 1,15 (6-CH₃), 1,07 (12-CH₃), 1,06 (10-CH₃).

¹³C NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 210,6 (C-9), 174,1 (C-1), 104,0 (C-1'), 99,8 (C-1''), 83,0 (C-5), 81,9 (C-3), 77,7 (C-3''), 75,7 (C-4''), 72,8 (C-13), 70,1 (C-2'), 69,4 (C-11), 68,9 (C-5'), 68,4 (C-5''), 65,1 (C-3'), 60,9 (C-8), 56,1 (3''-OCH₃), 51,1 (8-CH₂), 44,8 (C-2), 42,4 (C-10), 42,3 (C-4), 40,1 (C-12), 39,9 (3'-N(CH₃)₂), 33,9 (C-2''), 31,7 (C-7), 31,0 (C-6), 28,3 (C-4'),

20,8 (5'-CH₃), 19,2 (6-CH₃), 17,2 (5''-CH₃), 15,5 (13-CH₃), 14,5 (2-CH₃), 11,0 (12-CH₃), 9,6 (4-CH₃), 8,7 (10-CH₃).

Příklad 8

1-methoxy-1,13-seko-oleandomicyn-9,13-hemiketal (4C)

K roztoku 3'-*N*-demethyl-1-methoxy-1,13-seko-oleandomicyn-9,13-hemiketalu (1,19 g; 1,7 mmol) z příkladu 5 v CHCl₃ (80 ml) se přidá 36% formaldehyd (0,274 ml; 9,9 mmol) a 98-100% kyselina mravenčí (0,252 ml; 6,7 mmol). Reakční směs se míchá 5 hodin při zpětném toku. Izolace se provede jako v příkladu 6. Po odpaření za sníženého tlaku se produkt případně čistí na sloupci silikagelu za použití soustavy methylenchlorid-methanol-konc. amoniak 60:9:1,5, a získá se produkt uvedený v názvu (0,85 g) s následujícími fyzikálně chemickými konstantami:

EI-MS *m/z* 704

TLC, chloroform-methanol-konc. amoniak, 60:10:1 *R_f* 0,759

methylenchlorid-methanol-konc. amoniak, 90:9:1,5 *R_f* 0,509

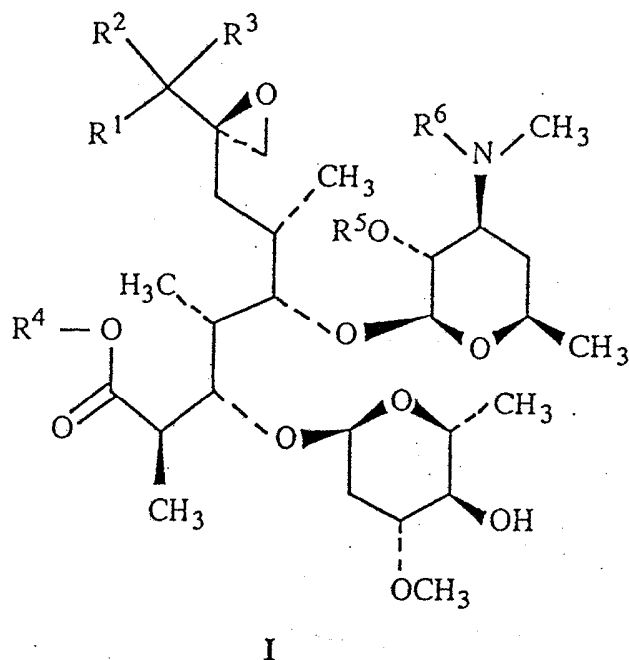
(IR) (KBr) cm⁻¹ 3465, 2973, 2936, 2788, 1733, 1456, 1383, 1298, 1260, 1199, 1163, 1109, 1078, 1050, 1005, 987, 932, 895, 833, 755, 666.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,88 (H-1''), 4,29 (H-1'), 4,15 (H-13), 4,00 (H-3), 3,78 (H-5''), 3,69 (1-OCH₃), 3,49 (H-5'), 3,45 (H-3''), 3,41 (H-5), 3,40 (3''-OCH₃), 3,27 (H-2'), 3,14 (H-4''), 2,83 (H-8a), 2,81 (H-2), 2,67 (H-8b), 2,52 (H-3'), 2,38 (H-7a), 2,30 (3'-N(CH₃)₂), 2,25 (H-2''a), 2,12 (H-10), 1,87 (H-6), 1,85 (H-4), 1,82 (H-11a), 1,67 (H-4'a), 1,62 (H-12), 1,47 (H-7b), 1,44 (H-2''b), 1,37 (H-11b), 1,28 (H-4'b), 1,28 (5''-CH₃), 1,23 (5'-CH₃), 1,16 (2-CH₃), 1,11 (6-CH₃), 1,04 (4-CH₃), 1,04 (13-CH₃), 0,99 (12-CH₃), 0,81 (10-CH₃).

¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 175,7 (C-1), 104,2 (C-1'), 98,1 (C-1''), 97,4 (C-9), 83,0 (C-5), 80,6 (C-3), 78,0 (C-3''), 75,8 (C-4''), 70,3 (C-2'), 69,0 (C-5'), 68,3 (C-5''), 66,9 (C-13), 65,2 (C-3'), 60,5 (C-8), 56,1 (3''-OCH₃), 51,6 (1-OCH₃), 49,6 (8-CH₂), 42,0 (C-2), 40,1 (3'-N(CH₃)₂), 38,9 (C-4), 35,6 (C-11), 34,0 (C-2''), 32,1 (C-12), 31,3 (C-6), 30,0 (C-7), 28,8 (C-4'), 27,3 (C-10), 21,0 (5'-CH₃), 18,3 (4-CH₃), 18,2 (13-CH₃), 17,4 (5''-CH₃), 15,9 (10-CH₃), 11,7 (12-CH₃), 11,5 (2-CH₃), 10,2 (6-CH₃).

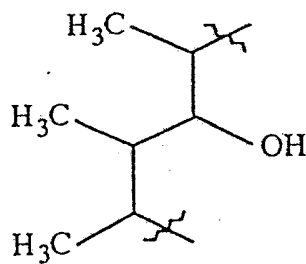
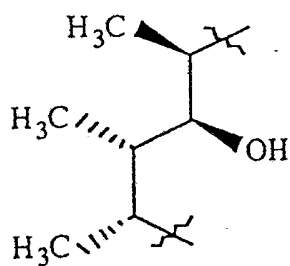
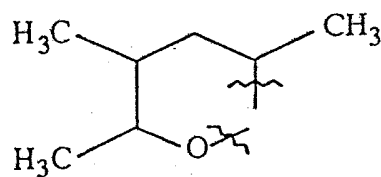
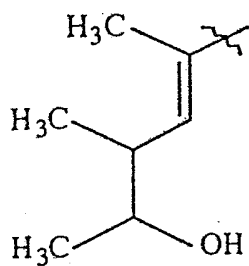
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát oleandomycinu obecného vzorce I



kde

R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, skupinu vzorce II, společně s R^2 znamená skupinu vzorce III nebo společně s R^4 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V



R^2 společně s R^3 znamená keton nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce III,

R^3 znamená skupinu OH nebo společně s R^2 znamená keton,

R^4 znamená methylovou skupinu nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V,

R^5 znamená vodík nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

R^6 znamená vodík nebo methylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^4 znamenají skupinu vzorce IV, R^2 společně s R^3 znamenají keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu.

3. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu.

4. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^4 znamenají skupinu vzorce V, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu.

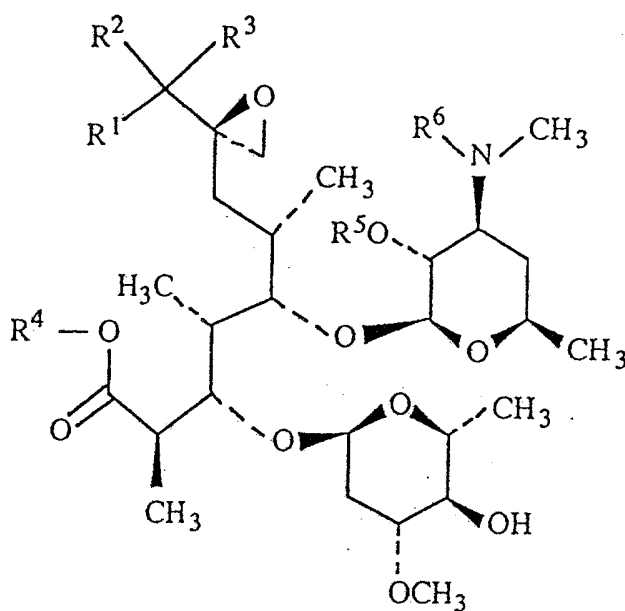
5. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 znamená skupinu vzorce II, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu.

6. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík.

7. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^4 znamenají skupinu vzorce V, R^2 společně s R^3 znamenají keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík.

8. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^2 znamenají skupinu vzorce III, R^3 znamená OH skupinu, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík.

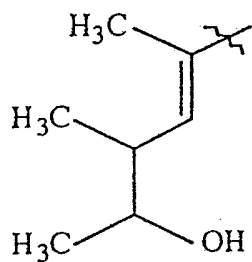
9. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^4 a R^6 jsou stejné a znamenají methylovou skupinu a R^5 je vodík.
10. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^4 znamenají skupinu vzorce V, R^2 společně s R^3 znamenají keton, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina.
11. Derivát oleandomycinu podle nároku 1, kde R^1 společně s R^2 znamenají skupinu vzorce III, R^3 je OH skupina, R^4 a R^6 jsou stejné a znamenají methylovou skupinu a R^5 je vodík.
12. Způsob přípravy derivátu oleandomycinu obecného vzorce I



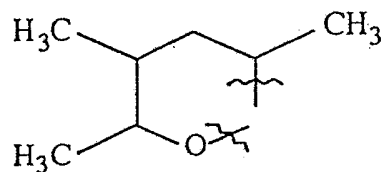
I

kde

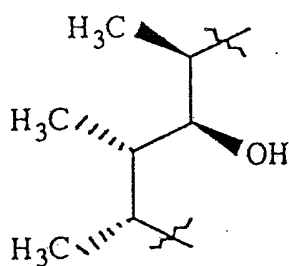
R^1 znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, skupinu vzorce II, společně s R^2 znamená skupinu vzorce III nebo společně s R^4 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V



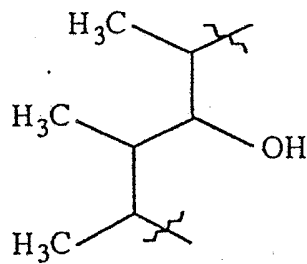
II



III



IV



V

R^2 společně s R^3 znamená keton nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce III,

R^3 znamená skupinu OH nebo společně s R^2 znamená keton,

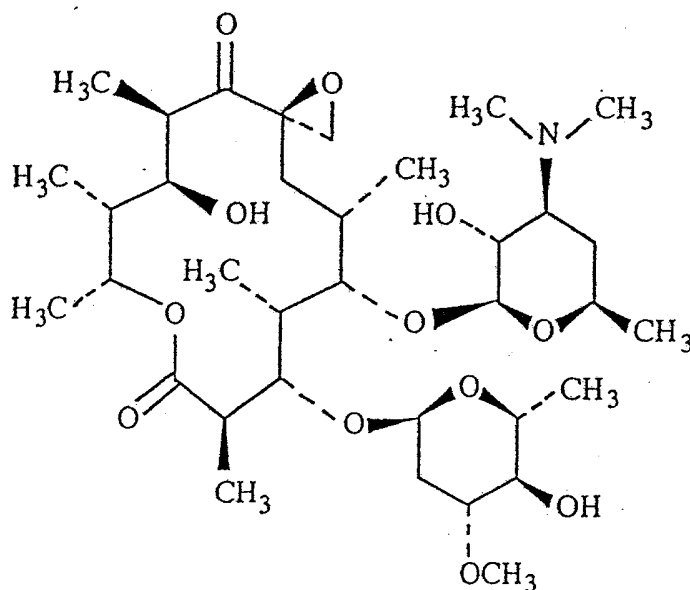
R^4 znamená methylovou skupinu nebo společně s R^1 znamená skupinu vzorce IV nebo skupinu vzorce V,

R^5 znamená vodík nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

R^6 znamená vodík nebo methylovou skupinu nebo benzyloxykarbonylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s anorganickými nebo organickými kyselinami,

v y z n a č u j í c í s e t í m, že se oleandomycin vzorce VI



VI

nechá reagovat s benzyloxykarbonylchloridem v přítomnosti bázi, výhodně hydrogenuhličitanu sodného, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, výhodně benzenu nebo toluenu a získá se 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-3'-N-demethyleandomycin obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^4 znamená skupinu vzorce IV, R^2 společně s R^3 znamená keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, na který se působí odpovídajícím methylačním činidlem, výhodně s methyljodidem, v přítomnosti báze, výhodně hydridu sodného, při teplotě od $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ do teploty místnosti, výhodně při 0 až $5\text{ }^{\circ}\text{C}$, ve vhodném aprotickém rozpouštědle nebo rozpouštědlové směsi, výhodně DMSO-THF = 1:1 a separací na silikagelové koloně v systému toluen-ethylacetát = 1:1 se získá chromatograficky homogenní sloučenina 2A obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu - CH_2CH_3 , R^2 společně s R^3 znamená keton, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu,

sloučenina 2B obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^4 znamená skupinu vzorce V, R^2 společně s R^3 znamená keton a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, a

sloučenina 2C obecného vzorce I, kde R^1 znamená skupinu vzorce II, R^2 společně s R^3 znamená keton, R^4 znamená methylovou skupinu a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu,

přičemž každý z nich se odděleně podrobí hydrogenolyze v nižším alkoholu, výhodně v ethanolu, v přítomnosti pufru NaOAc/HOAc (pH 5) s katalyzátorem, jako je palladiová čerň nebo palladium na uhlí, při tlaku vodíku 10^5 Pa při teplotě místnosti a získá se v případě 2A, sloučenina 3A obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají význam jak je uvedeno pro sloučeninu 2A a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík, a

v případě 2B, sloučenina 3B obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají význam jak je uvedeno pro sloučeninu 2B a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík, a

v případě 2C, sloučenina 3C obecného vzorce I, kde R^1 společně s R^2 znamená skupinu vzorce III, R^3 je OH skupina, R^4 je methylová skupina a R^5 a R^6 jsou stejné a znamenají vodík,

přičemž každý z nich se podrobí reduktivní N-methylaci v poloze 3' s 1-6,2 ekvivalenty formaldehydu (36%) v přítomnosti 1-4,2 ekvivalentů kyseliny mravenčí (98-100%) nebo jiného zdroje vodíku, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou halogenované uhlovodíky, nižší alkoholy nebo nižší ketony, výhodně chloroform, při teplotě zpětného toku a získá se

v případě 3A, sloučenina 4A, obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 2A, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina, a

v případě 3B, sloučenina 4B obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 2B, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina a

v případě 3C, sloučenina 4C obecného vzorce I, kde R^1 - R^4 mají stejný význam jako pro sloučeninu 3C, R^5 je vodík a R^6 je methylová skupina,

které se potom případně podrobí reakci s anorganickými nebo organickými kyselinami za vzniku jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí.