

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **148035 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: **0516/78**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 H 17/08**

(22) Indleveringsdag: **03 feb 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **05 aug 1978**

(44) Fremlagt: **11 feb 1985**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **04 feb 1977 US 765488**

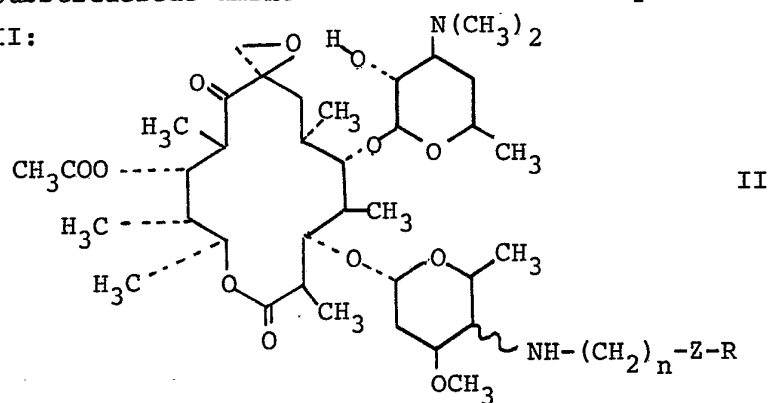
(71) Ansøger: ***PFIZER INC.; New York, US.**

(72) Opfinder: **Robert Fischer *Myers; US.**

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af
4"-substituerede aminoderivater af oleandomy-
cin eller salte deraf med syrer**

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4"-substituerede aminoderivater af oleandomycin med den almene formel II:



eller farmaceutisk acceptable salte heraf med syrer, hvor:

n er 1 eller 2,

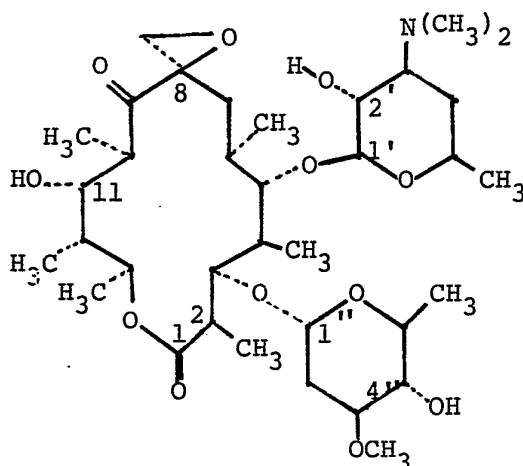
Z er valgt blandt O, S, SO, SO₂, >CO, CHOH og NH, forudsat, at når Z er O, S, SO, SO₂ eller NH, er n 2, og

R er phenyl eller heterocyclyl valgt blandt pyridyl, chlorsubstitueret pyridyl, 2-pyrimidinyl og 2-(1-methyl)imidazolyl.

Disse forbindelser er antibakterielle midler.

Oleandomycin, et makrolid antibiotikum fremstillet ved forgæring, blev først beskrevet i USA-patentbeskrivelse nr. 2.757.123.

Det har nedenstående formel I:



I

Den består af tre hoveddele; L-oleandrosedelen, desosamindelen og oleandoliddelen.

Ved derivatdannelsen af oleandomycin har man især interesseret sig for dannelsen af estere med én eller flere af tre hydroxygrupper, der er anbragt ved 2', 4'' og 11-stillingerne. Mono-, di- og triacyl-estere, hvori acylgruppen stammer fra en lavere alifatisk carbonhydridmonocarboxylsyre, der har fra 2-6 carbonatomer, er beskrevet i USA-patentbeskrivelse nr. 3.022.219.


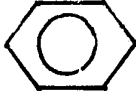
Aminohydrinderivater af oleandomycin er beskrevet af Kastrons et al., Khim. Geterosikl Soedin (2), 168-71 (1974); C.A. 80, 14986n (1974). Forbindelserne, hvis anvendelse ikke er beskrevet, er fremstillet ved at behandle oleandomycin med en dialkylamin eller en heterocyclisk amin i et forseglet rør i 20 timer ved 30°C. Epoxidgruppen ved 8-stillingen er reaktionsstedet.

Det har nu vist sig, at de omhandlede 4''-substituerede amino-derivater af oleandomycin med ovennævnte formel II og deres salte, som nedenfor nærmere demonstreret, er mindst lige så virksomme antibakterielle midler som de kendte oleandomycin-forbindelser over for visse grampositive mikroorganismer, f.eks. Staphylococcus aureus og

Streptococcus pyogenes, in vitro, og mange er virksomme in vivo ved parenteral og peroral anvendelse. Forbindelserne og deres salte er endvidere mere virksomme over for visse gramnegative mikroorganismer, såsom coccer, f.eks. *Pasteurella multocida* og *Nisseria sicca* end de kendte oleandomycinforbindelser.

Som nævnte salte kan der eksempelvis være tale om hydrochlorider, hydrobromider, phosphater, sulfater, formiater, acetater, propionater, butyrater, citrater, glycolater, lactater, tartrater, malater, maleater, fumarater, gluconater, stearater, mandelater, pamoater, benzoater, succinater, lactater, p-toluensulfonater og aspartater.

Særligt foretrukne på grund af deres større in vivo-aktivitet i forhold til de andre forbindelser er forbindelserne med formlen II, hvor n, Z og R har de nedenfor anførte betydninger:

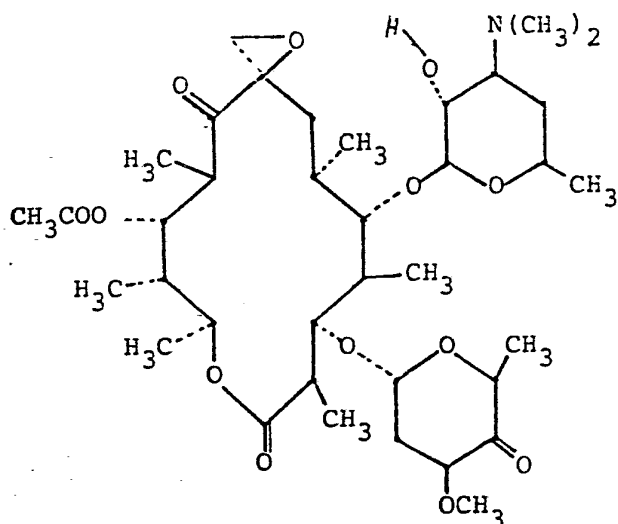
<u>n</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
2	NH	
1	CHOH	
2	S	pyridyl
2	O	pyridyl
2	S	2-pyrimidyl

Foretrukne forbindelser på grund af deres større orale virkning i forhold til de andre forbindelser er sådanne forbindelser med formlen II, hvor n, Z og R har de nedenfor anførte betydninger:

<u>n</u>	<u>Z</u>	<u>R</u>
2	NH	C ₆ H ₅
1	CHOH	C ₆ H ₅
2	S	2-pyridyl
2	S	4-pyridyl
2	S	2-pyrimidinyl
2	O	2-pyridyl

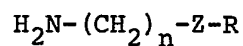
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede forbindelser er ejendommelig ved, at

a) en forbindelse med formelen III:



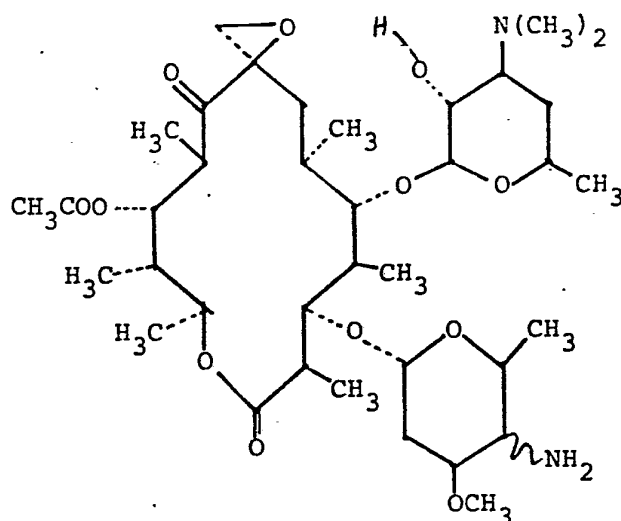
III

omsættes med en amin med formelen:



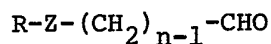
hvor n , Z og R har ovennævnte betydninger, i et reaktionsinert opløsningsmiddel under samtidig eller efterfølgende behandling med et reducerende middel, eller

b) en forbindelse med formelen IV



IV

i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsættes med et aldehyd af formelen:



hvor n , Z og R har ovennævnte betydninger, under samtidig eller efterfølgende behandling med et reducerende middel, eller

c) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor Z betegner CO , og n betegner 1 , en forbindelse med formlen IV omsættes med $Br-CH_2-CO-R$ eller $Cl-CH_2-CO-R$, hvor R har ovennævnte betydning,

og, om ønsket, en herved vundet forbindelse med formlen II overføres i et syreadditionssalt ved behandling med en syre.

Ved fremgangsmåden a) er totalreaktionen en reaktiv aminering af ketonen med formlen III. Da aminreaktanten og det reducerende middel er lettere tilgængelige end ketonforbindelsen med formlen III, foretrækkes det at udføre reaktionen trinvis for først at danne en Schiff'sk base som mellemprodukt, som herefter reduceres. Mellemproduktet i form af den Schiff'ske base behøver ikke isoleres. Man kan anvende en inert atmosfære, men det er ikke krævet.

Det molære forhold mellem ketonforbindelsen og aminreaktanten kan variere vidtgående, f.eks. fra ca. 1:1 til ca. 1:10. Molære forhold på mindre end 1:1 undgås af økonomiske grund for at sikre maksimal omsætning af ketonforbindelsen, hvilken forbindelse normalt er den mindst tilgængelige af reaktanterne. Forhold større end 1:10 anvendes sjældent, da de ikke synes at forbedre udbyttet af slutproduktet.

Velegnede reaktionsinerte opløsningsmidler er alkoholer, der indeholder fra 1-4 carbonatomer, ethylenglycol, propylenglycol, tetrahydrofuran, dioxan, diethylether, benzen, toluen, acetonitril og methylenchlorid. De foretrukne opløsningsmidler er polære opløsningsmidler, som f.eks. alkoholer og acetonitril, der giver en hurtigere reaktionshastighed i forhold til de ikke polære opløsningsmidler.

Reaktionen kan udføres ved en temperatur fra ca. $-10^{\circ}C$ til ca. $50^{\circ}C$. Temperaturområdet fra ca. $10^{\circ}C$ til ca. $30^{\circ}C$ foretrækkes, da det tillader en tilfredsstillende reaktionshastighed og tilfredsstillende udbytter af produktet.

Reaktionen mellem keton- og aminreaktanten er syrekatalyseret.

For nemheds skyld anvendes aminreaktanten som den fri base, og den passende syre tilsættes for at danne syreadditionssaltet in situ. Alternativt kan aminreaktanten anvendes i form af et syreadditions-salt med en organisk eller uorganisk syre, f.eks. eddikesyre, smørsyre, myresyre, saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre, salpetersyre eller phosphorsyre. Acetat- og hydrochloridsaltene er de foretrukne syreadditionssalte, først og fremmest fordi de er let tilgængelige. Tilstedeværelse af syre synes at accelerere dannelsen af den Schiff'ske base og at forøge udbyttet af det ønskede produkt. Det molære forhold mellem anvendt syre- og aminreaktant er fortrinsvis i området fra ca. 0,5:1,0 til 1,5:1. Forhold uden for disse områder reducerer udbyttet af slutproduktet. Bedste resultater opnås sædvanligvis med ækvimolære eller næsten ækvimolære mængder (f.eks. 0,8:1 til 1,2:1) af syre- og aminreaktant.

Til fremgangsmåden b) anvendes passende en temperatur på fra ca. -10°C til ca. 50°C . Den ved omsætning med aldehydet dannede reaktionsblanding antages at indeholde en Schiff'sk base, og efterfølgende behandling med reducerende middel tilvejebringer det ønskede produkt med formlen II. Denne fremgangsmåde udføres under i det væsentlige samme betingelser som anført ovenfor for fremgangsmåde a). Det eneste parameter, hvori der eksisterer forskelle, og denne er kun en mindre forskel, er temperaturområdet. Fremgangsmåden b) synes at tillade et lavere område som det foretrukne område, nemlig fra ca. -10°C til 10°C .

Reaktionen ved denne fremgangsmåde b) er også syrekatalyseret. Aminreaktanten med formlen IV kan være i form af et syreadditions-salt med en vilkårlig af en række syrer, såsom en stærk mineralsyre, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, svovlsyre, salpetersyre eller phosphorsyre, eller en alkansyre med fra 1-4 carbonatomer, f.eks. myresyre, eddikesyre, propionsyre eller smørsyre. Alternativt kan aminreaktanten anvendes i form af den frie base, og en passende syre tilsættes for at danne syreadditionssaltet in situ. Acetater og hydrochlorider er de foretrukne syreadditionssalte især på grund af deres tilgængelighed. Tilstedeværelsen af syreadditions-saltet af aminreaktanten har tendens til at accelerere dannelsen af den Schiff'ske base og forøge udbyttet af det ønskede produkt. Molære forhold mellem syre- og aminreaktant, der anvendes, er fortrinsvis i området fra ca. 0,5:1,0 til 1,5:1. Ved forhold uden for disse områder reduceres udbyttet af slutproduktet. Bedste resultater opnås

sædvanligvis med ækvimolære eller næsten ækvimolære mængder (f.eks. 0,8:1 til 1,2:1) af syre- og aminreaktant.

Medens der principielt kan anvendes en række reducerende midler ved hver af fremgangsmåderne a) og b) for at opnå en totalreaktion i form af reduktiv aminering, må de reducerende midler vælges med omtanke på grund af tilstedeværelsen af andre reducerbare grupper i ketonreaktanten (formel III) eller aminreaktanten (formel IV).

Det foretrukne reducerende middel er natriumcyanborhydrid, da det kun udfører den ønskede reduktion og kræver forholdsvis milde betingelser. Yderligere påvirkes det ikke af det som biprodukt i reaktionsblandingen tilstedeværende vand. Det kan anvendes i forhold på fra 1 til ca. 3 ækvivalenter pr. mol af ketonreaktanten med formelen III eller af aldehydet med formelen $R-Z-(CH_2)_{n-1}-CHO$.

Andre reducerende midler, der kan anvendes, er hydrogen i nærværelse af palladium-på-carbon og boran-dimethylaminkompleks.

De ovenfor beskrevne processer giver vand, der skal fjernes fra reaktionsblandingerne. Imidlertid kan vand-biproduktet, om ønsket, fjernes ved at udføre reaktionen ved reduceret tryk eller ved "effektivt" at fjerne det ved at anvende molekylarsigter som adsorptionsmidler for vandet. Velegnede adsorptionsmidler er naturlige og syntetiske krystallinske aluminiumsilicater. De sidste adsorptionsmidler foretrækkes på grund af deres store vandbindende evne i forhold til naturlige krystallinske aluminiumsilicater. Blandt sådanne adsorptionsmidler er chabazit, et naturligt forekommende materiale, det syntetiske "Linde Molecular Sieves" fremstillet og forhandlet af Linde Company, f.eks. typerne 4A, 5A og 13X, og "Microtraps" fremstillet af Davison Chemical Company. Sådanne materialer absorberer og fjerner effektivt vandet fra reaktionsmediet. Det opbrugte eller delvis opbrugte aluminiumsilicat fraskilles reaktionsblandingen ved filtrering eller dekantering.

Dersom der anvendes en molekylarsigte for effektivt at fjerne vand-biproduktet, er det nødvendigt at anvende et reaktionsinert opløsningsmiddel, som f.eks. benzen, toluen, dimethylsulfoxid, ethanol eller propanol. Atmosfærisk tryk foretrækkes på grund af udstyrets enkelhed og lethed ved udførelsen, men sub- eller superatmosfæriske tryk kan også anvendes, derom det ønskes. Den mængde molekylarsigte, der skal anvendes, afhænger af reaktionsbetingelserne, som f.eks. temperatur, opløsningsmiddel og molekylarsigtens egen natur, og bestemmes bedst ved forsøg. Sædvanligvis skal imidlertid

anvendes en mængde, der er tilstrækkelig til teoretisk at fjerne mængden af vand-biproduktet. Ved praktisk udførelse er det fordelagtigt at anvende et overskud af molekyllarsigte, da det sikrer mere fuldstændig omsætning.

Når reaktionsblandingen er befriet for molekyllarsigte, reduceres den, således som beskrevet ovenfor.

Fremgangsmåden c) udføres i nærværelse af en syreacceptor, f.eks. en organisk base, såsom en trialkylamin, der har fra 3-12 carbonatomer, og fortrinsvis den let tilgængelige triethylamin, i et reaktionsinert opløsningsmiddel, som f.eks. tetrahydrofuran, dioxan, ether, benzen, toluen og methylenchlorid. Reaktanterne, nemlig forbindelsen med formlen IV og brom- eller chlor-forbindelsen, omsættes i et molforhold på fra 1:1 til 1:2, fortrinsvis 1:1 til 1:1,5. Syreacceptoren og brom- eller chlor-reaktanten anvendes i ækvimolekylære mængder.

Reaktionen udføres ved en temperatur på fra ca. 20°C til 50°C. Højere temperaturer kan anvendes, men er ingen fordel. Lavere temperaturer anvendes sædvanligvis ikke, fordi reaktionen så kræver længere reaktionstid.

Når formel III-reaktanten anvendes til den foreliggende fremgangsmåde, dvs. fremgangsmåde a), frembringer reaktionen en blanding af epimere (betegnet ved en bølget linie i formel II-forbindelserne), der kan adskilles, dersom det ønskes. Søjlechromatografi af en chloroformopløsning af det rå produkt på silicagel og eluering med passende opløsningsmidler, f.eks. chloroform-3% methanol, frembyder en bekvem metode til adskillelse af de epimere. I nærværende beskrivelse med krav skal det forstås, at selv om forbindelserne betegnes som 4"-substituerede aminoderivater, er både epimere og blandinger deraf omfattet.

Syreadditionssalte af de omhandlede forbindelser fremstilles let ved at behandle forbindelser med formlen II med en ækvimolær mængde af en passende syre i et reaktionsinert opløsningsmiddel for forbindelser med formlen II. Syreadditionssaltene udvindes ved filtrering, dersom de er uopløselige i det reaktionsinerte opløsningsmiddel, ved udfældning, ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel for saltet, eller ved inddampning af opløsningsmidlet.

Udgangsforbindelsen med formlen III fremstilles ved oxidation af 11,2'-diacetyl-oleandomycin med f.eks. N-chlorsuccinimid-dimethylsulfid til den tilsvarende 11,2'-diacetyl-4"-deoxy-4"-oxo-oleandomy-

cin. Solvolyse af diesteren ved behandling med methanol giver 11-monoesterforbindelsen.

Udgangsforbindelsen med formlen IV fremstilles ved reduktiv aminering af 11-acetyl-4"-deoxy-4"-oxo-oleandomycin under anvendelse af palladium-på-carbon, hydrogen og ammoniumacetat i et passende opløsningsmiddel (CH₃OH, i-C₃H₇OH). Alternativt kan natriumcyanborhydrid anvendes som reducerende middel i stedet for palladium-på-carbon og hydrogen.

De omhandlede oleandomycinderivater udviser som nævnt virkning in vitro over for forskellige grampositive mikroorganismer og over for visse gramnegative mikroorganismer, som f.eks. dem med sfærisk eller ellipsoid form (coccer). Deres virkning demonstreres let ved in vitro forsøg over for forskellige mikroorganismer i et hjerne-hjerte-infusionssubstrat ved almindelig tofold rækkefortyndingsteknik.

Til påvisning af de omhandlede oleandomycinderivaters gode antibakterielle egenskaber er i nedenstående tabel for de i eksemplerne 1-15 omhandlede forbindelser samt for oleandomycinet angivet den minimale hæmningskoncentration (MIC) i µg pr.ml over for fire mikroorganismer.

Forbindelse	Minimale hæmningskoncentrationer (MIC) i µg/ml.			
	Organisme			
	Staph.aureus 01A005	Strp.pyogenes 02C203	Past. multocida 59A001	Neiss.sicca 66C000
Eks. 1		≤ 0,10	12,5	≤ 0,10
2	0,39	< 0,10	3,12	
3			25	< 0,10
4	0,39	≤ 0,10	3,12	
5			3,12	≤ 0,10
6			3,12	
7			25	≤ 0,10
8			6,25	≤ 0,10
9			6,25	0,20
10	0,39	≤ 0,10	1,56	≤ 0,10
11			6,25	≤ 0,10
12		≤ 0,10	0,78	≤ 0,10
13	0,39	≤ 0,10	3,12	
14			6,25	
15			12,5	
Oleandomycin	0,39	0,2	50	12,5

Forbindelsernes in vitro aktivitet gør dem nyttige til topisk anvendelse i form af f.eks. salver eller cremer. Til topisk anvendelse er det ofte hensigtsmæssigt at kombinere den valgte forbindelse med et farmaceutisk acceptabelt bærestof, som f.eks. vegetabilsk eller mineralsk olie eller en blødgøringscreme. Ligeledes kan den opløses eller dispergeres i flydende bærestoffer eller opløsningsmidler, f.eks. vand, alkohol, glycoler eller blandinger heraf eller andre farmaceutisk acceptable inerte stoffer, dvs. stoffer, der ikke har nogen skadelig virkning på den aktive forbindelse. Til et sådant formål vil det sædvanligvis være gunstigt at anvende koncentrationer af aktive forbindelser på fra ca. 0,01 vægt% til ca. 10 vægt% baseret på hele præparatet.

Yderligere er mange af de omhandlede forbindelser aktive over for grampositive og visse gramnegative mikroorganismer in vivo ved peroral og/eller parenteral anvendelse til pattedyr, herunder mennesket. Deres in vivo-virkning er mere begrænset, hvad angår modtagelige organismer, og den bestemmes på sædvanlig måde, der omfatter, at man inficerer mus af i det væsentlige ensartet vægt med forsøgsorganismen, og at man herefter behandler dem peroralt eller subkutan med forsøgsforbindelsen. I praksis gives mus, f.eks. 10 mus, en intraperitoneal podning af passende fortyndede kulturer indeholdende ca. 1 til 10 gange LD_{100} (den laveste koncentration af organismer, der kræves for at give 100% dødsfald). Kontrolforsøg løber samtidig, hvor musene podes med lavere fortyndinger for at undersøge mulige variationer i forsøgsorganismens virulens. Forsøgsforbindelsen anvendes 0,5 time efter podningen og gentages 4, 24 og 48 timer senere. Overlevende mus holdes i 4 dage efter den sidste behandling, hvorefter man noterer antallet af overlevende.

Når de omhandlede forbindelser anvendes in vivo, kan de indgives peroralt eller parenteralt, f.eks. ved subkutan eller intramuskulær injektion, med en dosis fra ca. 1 mg/kg til ca. 200 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det bedste dosisområde er fra ca. 5 mg/kg til ca. 100 mg/kg legemsvægt pr. dag, og det foretrukne område er fra ca. 5 mg/kg til ca. 50 mg/kg legemsvægt pr. dag. Bærestoffer, der er velegnet til parenteral injektion, kan være enten vandige, som f.eks. vand, isotonisk saltvand, isotonisk dextrose, Ringer's opløsning eller ikke-vandige, som f.eks. fede olier af vegetabilsk oprindelse (bomuldsfrø, jordnød, majs, sesam), dimethylsulfoxid og andre ikke-vandige bærestoffer, der ikke vil gribe ind i den terapeutiske virkning af præparatet, og som er ikke-toksiske i det vo-

lumen eller det forhold, de anvendes (glycerol, propylenglycol, sorbitol). Yderligere kan præparater, der er egnede til fremstilling af opløsninger på stedet inden anvendelsen, være fordelagtige at fremstille. Sådanne præparater kan omfatte flydende fortyndingsmidler, f.eks. propylenglycol, diethylcarbonat, glycerol eller sorbitol, puffermidler, hyaluronidase, lokalanesthetica og uorganiske salte for at tilvejebringe de ønskede farmakologiske egenskaber. De omhandlede forbindelser kan også kombineres med forskellige farmaceutisk acceptable inerte bærestoffer omfattende faste fortyndingsmidler, vandige bærestoffer, ikke-toksiske organiske opløsninger i form af kapsler, tabletter, sugetabletter, pastiller, tørre blandinger, suspensioner, opløsninger, eliksirer og parenterale opløsninger eller suspensioner. Sædvanligvis anvendes forbindelserne i forskellig dosisform på koncentrationsniveauer, der går fra ca. 0,5 vægt% til ca. 90 vægt% af hele præparatet.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

De nødvendige udgangsmaterialer med formlen $H_2N-(CH_2)_n-Z-R$ og $R-Z-(CH_2)_{n-1}-CHO$ er kendte materialer eller fremstilles ved fremgangsmåder, der er velkendte for fagmanden, f.eks. som angivet nedenfor under Fremstilling D og G.

Eksempel 1

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-aminooleandomycin.

En opløsning af 2-hydroxy-2-phenylethylamin (2,12g, 15,5 mmol), eddikesyre (0,98 g, 15,4 mmol) og 11-acetyl-4"-deoxy-4"-oxooleandomycin (4,5 g, 6,19 mmol) i methanol (35 ml) afkøles under nitrogen i et isbad og omrøres i 15 minutter. Herefter behandles den dråbevis med natriumcyanborhydrid (0,33 g [på 85%], 4,52 mmol) i methanol (15 ml) i løbet af 1/2 time. Isbadet fjernes, og reaktionsblandingen omrøres i 16 timer. Herefter hældes den i en blanding af diethylether (150 ml) og vand (150 ml). Den vandige opløsning ekstraheres med ether (150 ml) ved hver af følgende pH-værdier 4, 5, 6, 7, 8 og 9,3. De ekstrakter, der fås ved pH 8 og 9,3, slås sammen og koncentrerer under reduceret tryk til opnåelse af 3,0 g af et hvidt skum.

Skummet opløses i chloroform (20 ml) og chromatograferes på silicagel (200 g) under anvendelse af chloroform-5% methanol som elueringsmiddel. De fraktioner, der indeholder forbindelsen, slås sammen og koncentrerer under reduceret tryk, hvorved man opnår titelforbindelsen (430 mg, 7,8%) som et rent hvidt skum. Det er en blanding af epimere forbindelser.

Massespek. m/e = 264.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm) 7,4 (s, 5H), 3,40 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

Eksempel 2

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-[2-(4-pyridyl)thioethyl]aminooleandomycin.

En blanding af 11-acetyl-4"-deoxy-4"-aminooleandomycin (2,1 g, 2,9 mmol), eddikesyre (0,13 g, 2,9 mmol) og rått 2-(4-pyridyl)thioacetaldehydhydrat, HCl (1,97 g, 11,5 mmol) i methanol (10 ml) afkøles under en atmosfære af nitrogen til -10°C og omrøres i 15 minutter. Natriumcyanborhydrid (0,155 g [på 85%], 2,1 mmol) i methanol (10 ml) sættes til, og den resulterende blanding omrøres i 1 time under 15°C og herefter i 1,75 timer ved stuetemperatur. Herefter udhældes blandingen i en blanding af diethylether (150 ml) og vand (150 ml). Blandingen ekstraheres i ether (150 ml) ved hver af følgende pH-værdier 4, 5,5, 7, 8, 9 og 10. Ekstrakterne fra pH 7, 8 og 9 slås sammen og koncentrerer under reduceret tryk til opnåelse af 1,98 g af et gult skum, der renses ved søjlechromatografi på silicagel (200 g) under anvendelse af chloroform-5% methanol som elueringsmiddel, hvorved man efter koncentration af eluatet under reduceret tryk opnår 0,56 g (22%) af titelforbindelsen som en blanding af epimere.

Massespek. m/e = 281.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 8,3-8,5 (bred d, 2H), 7,0-7,3 (bred d, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

Eksempel 3

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-(benzoylmethyl)aminooleandomycin.

Til en opløsning af triethylamin (0,2 ml) og 11-acetyl-4"-deoxy-4"-aminooleandomycin (2,0 g, 2,7 mmol) i tetrahydrofuran (15 ml) sættes α -bromacetophenon (0,6 g, 3 mmol), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet udhældes i en blanding af ether (150 ml) og vand (150 ml) og ekstraheres med diethylether ved følgende pH-værdier 4, 5,5, 7 og

Eksempel	n	Z	R	Masse- spek. m/e	NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm)	Fremgangs- måde	% Udbytte
4	2	S	C ₆ H ₅		7,40(s,5H), 3,45(s,3H), 2,78(d,J=2,2H), 2,45(s,6H), 2,2(s,3H)	2	70
5	2	SO	C ₆ H ₅		7,5(bred s,5H), 3,33(s,3H), 2,65(s,2H), 2,31(s,6H), 2,03(s,3H)	2	75
6	2	SO ₂	C ₆ H ₅		7,4-8,1(m,5H), 3,28(s,3H), 2,66(s,2H), 2,43(s,6H), 2,06(s,3H)	2	30
7	2	CO	C ₆ H ₅	275	7,0-8,0(m,5H), 3,43(s,3H), 2,70(s,2H), 2,38(s,6H), 2,06(s,3H)	2	15
8	2	O	C ₆ H ₅		6,9-7,5(m,5H), 3,37(s,3H), 2,66(d,J=2,2H), 2,30(s,6H), 2,06(s,3H)	2	32
9	2	NH	C ₆ H ₅	263	6,5-7,4(m,5H), 3,33(s,3H), 2,63(s,2H), 2,26(s,6H), 2,03(s,3H)	1	11
10	2	S	2-pyridyl		8,2-8,4(m,1H), 6,9-7,5(m,3H), 3,31(s,3H), 2,65(d,J=2,2H), 2,28(s,6H), 2,03(s,3H)	2	10
11	2	O	2-pyridyl	265	6,6-8,2(m,4H), 3,31(s,3H), 2,68(d,J=2,2H), 2,33(s,6H), 2,05(s,3H)	2	49
12	2	NH	2-pyridyl	264	8,16(m,1H), 7,51(m,1H), 6,5-6,9(m,2H), 3,40(s,3H), 2,66(d,J=2,2H), 2,33(s,6H), 2,08(s,3H)	2	25
13	2	S	2-pyrimidinyl	282	8,70(d,J=5,2H), 7,01(t,J=5,1H), 3,46 (s,3H), 2,81(s,2H), 2,48(s,6H), 2,21(s,3H)	2	25
14	2	S	2-(1-methyl)- imidazolyl	300	6,8-7,1(m,2H), 3,6(s,3H), 3,3(s,3H), (d,J=2,2H), 2,30(s,3H), 2,03(s,3H)	2,65 2	37
15	2	O	5-chlor-2- pyridyl		8,21(d,J=2,1H), 7,48(d af d,J=8,J=2,1H) 6,66(d,J=8,1H), 3,3(s,6H), 2,05(s,3H)	2	27

Fremstilling af udgangsforbindelser:

Fremstilling A.

11,2'-Diacetyl-4"-deoxy-4"-oxooleandomycin.

Til 4,5 g N-chlorsuccinimid, 50 ml benzen og 150 ml toluen i en tør kolbe udstyret med en magnetisk omrører og nitrogentilledning og afkølet til -5°C sættes 3,36 ml dimethylsulfid. Efter omrøring ved 0°C i 20 minutter afkøles indholdet til -25°C og behandles med 5,0 g 11,2'-diacetyl-oleandomycin i 100 ml toluen. Afkøling og omrøring fortsættes i 2 timer, hvorefter der tilsættes 4,73 ml triethylamin. Reaktionsblandingen omrøres ved 0°C i 15 minutter, hvorefter den udhældes i 500 ml vand. pH indstilles til 9,5 med 1 N vandig natriumhydroxid, og det organiske lag fraskilles, vaskes med vand og en saltopløsning og tørres over natriumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet i vakuum giver 4,9 g af det ønskede produkt som et skum.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 3,48 (s, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,23 (s, 2H) og 2,03 (s, 6H).

Fremstilling B.

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-oxooleandomycin.

En opløsning af 4,0 g 11,2'-diacetyl-4"-deoxy-4"-oxooleandomycin i 75 ml methanol omrøres ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen koncentrerer under reduceret tryk, hvorved forbindelsen opnås som et skum. En diethyletheropløsning af resten, efter behandling med hexan, giver 2,6 g af forbindelsen, som et hvidt fast stof, smp. $112-117^{\circ}\text{C}$.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 3,42 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,23 (s, 6H) og 2,01 (s, 3H).

Fremstilling C.

11-Acetyl-4"-deoxy-4"-aminooleandomycin.

Til en opslemning af 10% palladium-på carbon (10 g) i methanol (100 ml) sættes ammoniumacetat (21,2 g), og den resulterende opslemning behandles med en opløsning af 11-acetyl-4"-deoxy-4"-oxooleandomycin (20 g) i 100 ml af det samme opløsningsmiddel. Opslemningen rystes ved stuetemperatur i en hydrogenatmosfære indtil et begyndelsestryk på ca. $3,5 \text{ kg/cm}^2$. Efter 1,5 timer frafiltreres katalysatoren, og filtratet sættes under omrøring til en blanding af vand (1200 ml) og chloroform (500 ml). pH indstilles fra 6,4 til 4,5, og det organiske lag fraskilles. Det vandige lag behandles

efter en yderligere ekstraktion med chloroform (500 ml) med ethylacetat (500 ml), og pH indstilles til 9,5 med 1 N natriumhydroxid. Ethylacetatlaget fraskilles, og det vandige lag ekstraheres atter med ethylacetat. Ethylacetatekstrakterne slås sammen, tørres over natriumsulfat og koncentrerer til et gult skum (18,6 g), der efter omkrystallisation med diisopropylether giver 6,85 g af det rensende produkt, smp. 157,5 til 160°C.

NMR (δ , CDCl_3): 3,41 (3H)s, 2,70(2H)m, 2,36 (6H)s og 2,10 (3H)s.

Den anden epimere, der eksisterer i det rå skum i indtil 20 til 25% opnås ved gradvis koncentrerings og filtrering af modervæskerne.

Fremstilling D.

Almindelig fremstilling af aldehydreaktanter.

Til en opslemning af natriumhydrid (23,5 g af 50%, 0,46 mol) i tetrahydrofuran sættes en opslemning af 4-mercaptopyridin (65,4 g, 0,5 mol) i tetrahydrofuran (400 ml) og N,N-dimethylformamid (100 ml), og blandingen omrøres ved stuetemperatur i 1/2 time. Bromacetaldehyddiethylacetal (98,6 g, 0,5 mol) i tetrahydrofuran (100 ml) tilsættes herefter i løbet af 5 minutter, og den resulterende blanding omrøres i 1,25 timer, hvorefter den koges med tilbagesvaling i 1 time. Tetrahydrofuranen afdestilleres ved atmosfærisk tryk, og resten fortyndes med chloroform (200 ml). Den vaskes først med 1 N NaOH, vand og saltvand, og tørres derefter (Na_2SO_4). Den tørrede opløsning destilleres til opnåelse af diethylacetalen af 2-(4-pyridyl)thioacetaldehyd (68,2 g, 71%), kogepunkt 140-143°C, \bar{c} 0,35 mm.

Diethylacetalen (27,3 g) opløses i 5% saltsyre (300 ml) og omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Herefter frysetørres reaktionsblandingen til opnåelse af en blanding af et fast stof og en olie. Det faste stof fraskilles ved filtrering. NMR (D_2O) viser, at det er hydratatet af 2-(4-pyridyl)thioacetaldehydhydrochlorid.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{D}_2\text{O}}^{\text{TMS}}$ (ppm): 7,6-8,6 (4H), 5,43 (t, J=5, 1H), 3,50 (d, J=5, 2H).

Det anvendes direkte ved den reductive amineringsproces i eksempel 2 uden yderligere rensning.

Fremstilling E.

Almindelig omdannelse: Z = S til Z = SO.

Thioaldehydet, f.eks. 2-phenylthioacetaldehyd (1,1 g, 7,2 mmol), opløses i chloroform (8 ml), og m-chlorperbenzoesyre (85%, 1,47 g, 7,2 mmol) i chloroform (12 ml) tilsættes langsomt under omrøring. Reaktionsblandingen omrøres i 2,5 timer ved stuetemperatur, efterfulgt af 1 time ved 50°C, og herefter henstår den natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen filtreres og koncentrerer under reduceret tryk til opnåelse af forbindelsen som en hvid pasta (2,5 g).

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 9,8 (t, J=2, 1H), 3,98 (d, J=2, 2H).

Fremstilling F.

Almindelig omdannelse af Z = S til Z = SO₂.

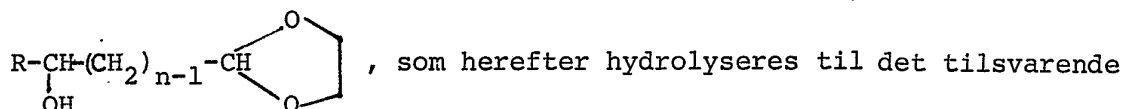
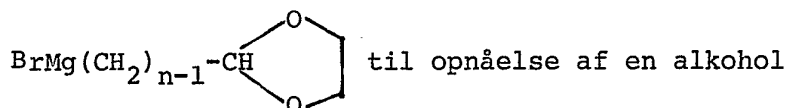
Thioaldehydet, f.eks. 2-phenylthioacetaldehyd (1,5 g, 9,8 mmol), opløses i chloroform (5 ml), og en opløsning af m-chlorperbenzoesyre (85%, 4,0 g, 19 mmol) i chloroform (25 ml) sættes langsomt til under omrøring. Reaktionsblandingen står natten over ved stuetemperatur, hvorefter den filtreres og koncentrerer under reduceret tryk til opnåelse af 2,1 g af en hvid pasta, der anvendes som sådan.

NMR (60 MHz) $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ (ppm): 9,8 (t, J=2, 1H), 4,13 (d, J=2, 2H).

Fremstilling G.

Almindelig fremgangsmåde for R-CHOH-(CH₂)_{n-1}-CHO eller R-CO-(CH₂)_{n-1}-CHO.

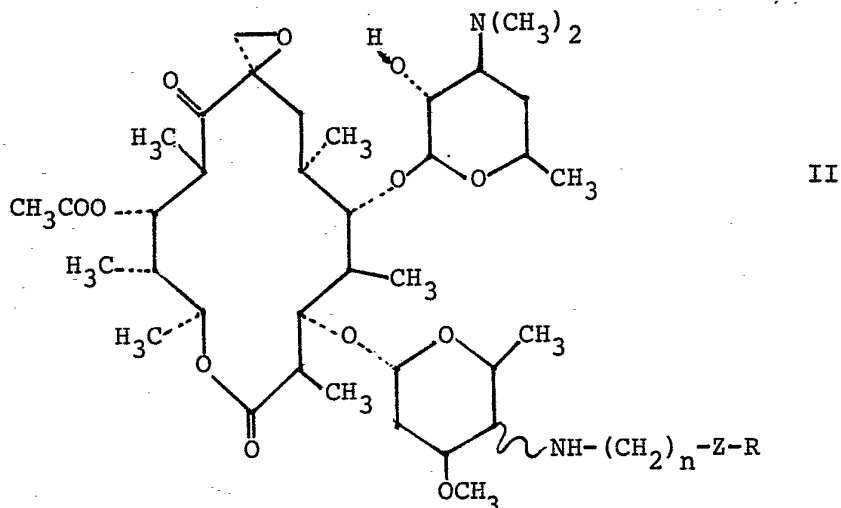
Forbindelserne med den ovenfor angivne formel fremstilles ved fremgangsmåden ifølge Loozen, J. Org. Chem., 40, 520-1 (1975), der omfatter omsætning af det passende aldehyd R-CHO med det passende Grignard-reagens



hydroxyaldehyd eller oxideres til den tilsvarende keton, og herefter hydrolyseres til en ketoaldehyd ved behandling med 5% HCl.

P A T E N T K R A V

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4"-substitue-
rede aminoderivater af oleandomycin med den almene formel II:



eller farmaceutisk acceptable salte heraf med syrer, hvor:

n er 1 eller 2,

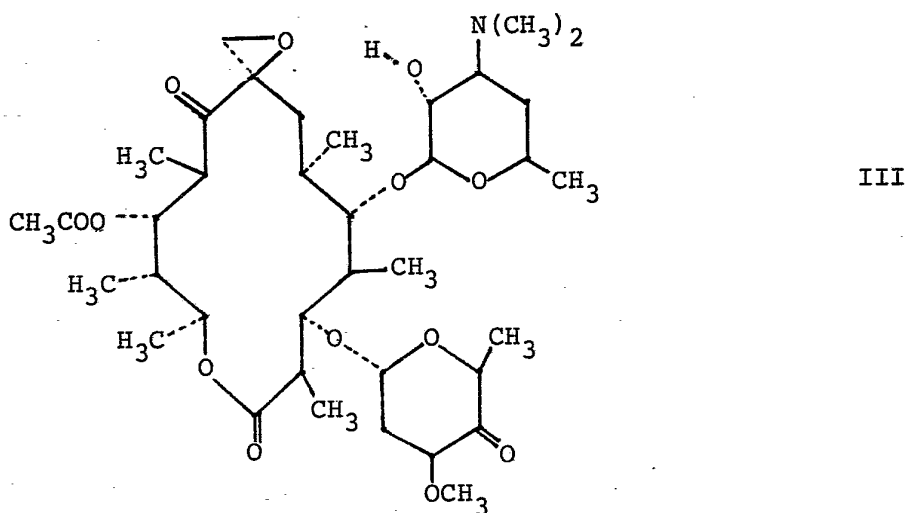
Z er valgt blandt O, S, SO, SO₂, >CO, CHOH og NH, forudsat at når

Z er O, S, SO, SO₂ eller NH, er n 2, og

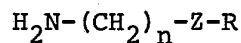
R er phenyl eller heterocyclyl valgt blandt pyridyl, chloresubstitu-
eret pyridyl, 2-pyrimidinyl og 2-(1-methyl)imidazolyl,

k e n d e t e g n e t v e d , a t

a) en forbindelse med formelen III:

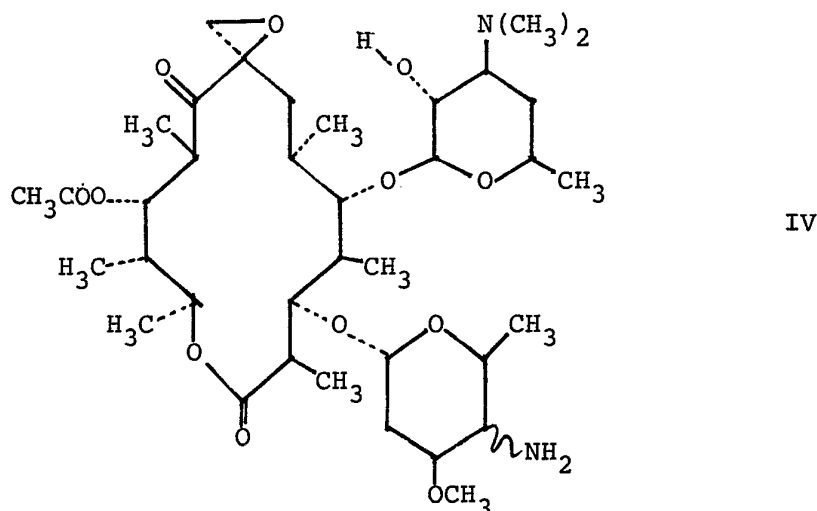


omsættes med en amin med formelen:

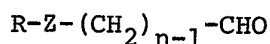


hvor n, Z og R har ovennævnte betydninger, i et reaktionsinert opløsningsmiddel under samtidig eller efterfølgende behandling med et reducerende middel, eller

b) en forbindelse med formelen IV



i et reaktionsinert opløsningsmiddel omsættes med et aldehyd af formelen:



hvor n, Z og R har ovennævnte betydninger, under samtidig eller efterfølgende behandling med et reducerende middel, eller

c) til fremstilling af forbindelser med formlen II, hvor Z betegner CO, og n betegner 1, en forbindelse med formlen IV omsættes med $\text{Br-CH}_2\text{-CO-R}$ eller $\text{Cl-CH}_2\text{-CO-R}$, hvor R har ovennævnte betydning,

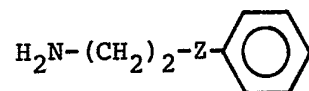
og, om ønsket, en herved vundet forbindelse med formlen II overføres i et syreadditionssalt ved behandling med en syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a) eller b), kendes det ved, at det reducerende middel er natriumcyanborhydrid.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 a) eller b) eller krav 2, kendes det ved, at henholdsvis omsætningen mellem forbindelsen med formlen III og aminen eller omsætningen mellem forbindelsen med formlen IV og aldehydet udføres i nærværelse af en syre.

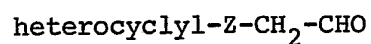
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, kendes det ved, at syren er eddikesyre.

5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 a) og 2-4, k e n d e t e g n e t ved, at aminen har formelen:



hvor Z har den i krav 1 angivne betydning.

6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1 b) og 2-4, k e n d e t e g n e t ved, at aldehydet har formelen



hvor heterocyclyl og Z har de i krav 1 angivne betydninger.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at Z betegner -S-, og heterocyclyl betegner 4-pyridyl.

Fremdragne publikationer:

US patenter nr. 2757123, 3022219.