



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **234 010 A5**

4(51) C 07 D 413/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 275 145 6
(31) 600252
616529

(22) 12.04.85
(32) 13.04.84
04.06.84

(44) 19.03.86
(33) US

(71) siehe (73)
(72) Hauske, James R.; Nagel, Arthur A., US
(73) PFIZER INC., New York, N.Y. 10017, US

(54) Verfahren zur Herstellung einer Makrolid-Antibiotikum-Verbindung

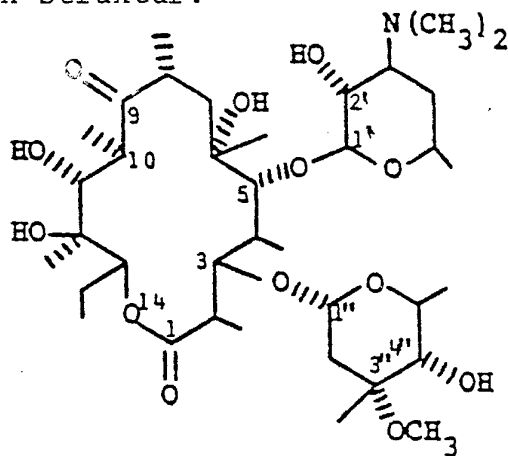
(57) Bestimmte neue 9-Desoxo-4''-desoxy-4''-amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A-Derivate, ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem Säuger unter Verwendung der neuen Erythromycin A-Derivate, pharmazeutische Zusammensetzungen, die die neuen Erythromycin A-Derivate enthalten, und Zwischenstufen und Verfahren zur Herstellung der neuen Erythromycin A-Derivate.

PFIZER INC.
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017
U S A

Verfahren zur Herstellung einer Makrolid-Antibiotikum-
Verbindung

Anwendungsgebiet der Erfindung

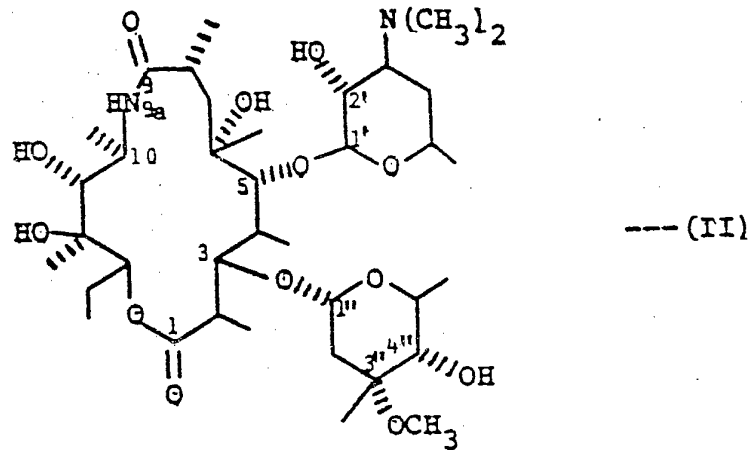
Diese Erfindung bezieht sich auf neue chemische Verbindungen, die antibakterielle Aktivität haben und die in der Chemotherapie bakterieller Infektionen in Säugern brauchbar sind. Mehr im einzelnen sind die neuen antibakteriellen Mittel dieser Erfindung Derivate des gut bekannten Makrolid-Antibiotikums Erythromycin A, der Verbindung der folgenden chemischen Struktur:



--- (I)

Noch mehr im einzelnen sind die neuen antibakteriellen Mittel dieser Erfindung Derivate von Erythromycin A, worin der 14-gliedrige Lactonring durch Einschleiben eines Stickstoffatoms zwischen den Ringgliedern 9 und 10 zu einem 15gliedrigen Ring aufgeweitet worden ist und die 4"-Hydroxygruppe durch einen über ein Stickstoffatom (z.B. eine primäre Aminogruppe) an die 4"-Stellung gebundenen Substituenten ersetzt worden ist.

So können die antibakteriellen Mittel dieser Erfindung als Derivate der Verbindung der Formel II angesehen werden, nämlich:



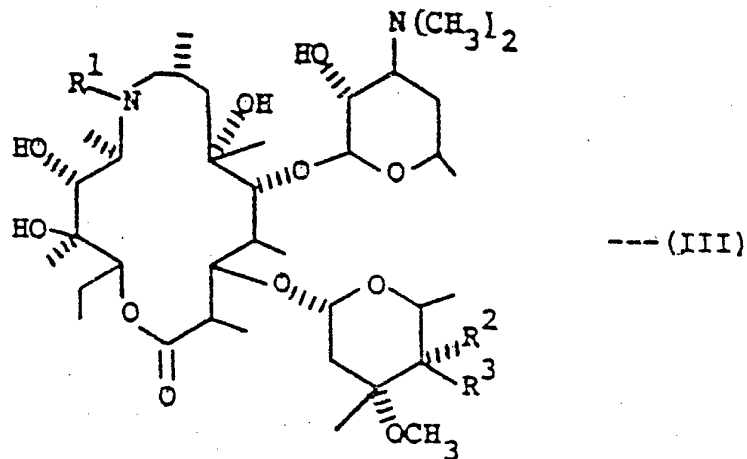
und für die Zwecke dieser Beschreibung ist die Struktur II chemisch als 9-a-Aza-9a-homoerythromycin A bezeichnet, d.h., die Position 9a ist zur Identifizierung des zusätzlichen Ringgliedes in dem Lactonring verwendet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

9a-Aza-9a-homoerythromycin A-Verbindungen sind in der veröffentlichten Britischen Patentanmeldung Nr. 2 094 293 und der US-PS 4 328 334 offenbart, wo sie als 11-Aza-10-desoxy-10-dihydroerythromycin A-Verbindungen bezeichnet sind. 4"-Desoxy-4"-amino-erythromycin A und 4"-Desoxy-4"-acylaminoerythromycin A sind als antibakterielle Mittel bekannt aus den US-PS'en 4 150 220 und 4 180 654.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Diese Erfindung bietet neue Makrolid-Antibiotika der Formel



und deren pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze, worin

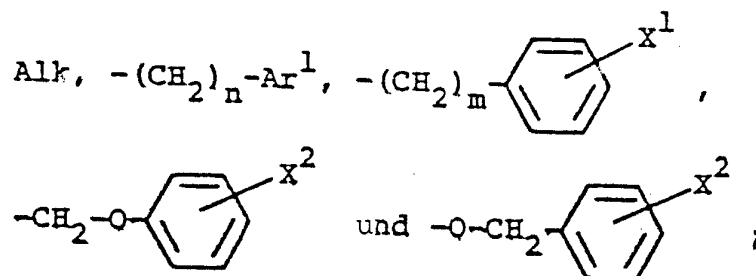
R¹ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und Methyl und

R² und R³ jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Amino- und acylierten Amino-Gruppen,

vorausgesetzt, daß eine der Gruppen R² und R³ stets Wasserstoff, aber R² und R³ nicht beide Wasserstoff sind.

Beispiele für acylierte Aminogruppen sind Gruppen der Formeln NH-CO-R⁵ und NH-SO₂-R⁶, worin

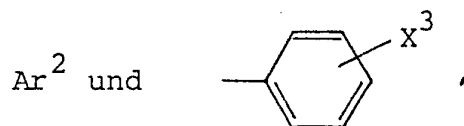
(i) R⁵ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



worin Alk Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoff, Ar¹ Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl ist,

X^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffen, X^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom, n 0 oder 1 und m 0, 1, 2 oder 3 ist, und

(ii) R^6 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

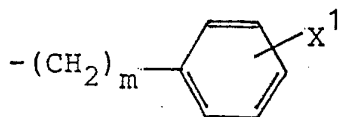


worin Ar^2 Thienyl oder Furyl und X^3 Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod ist.

Außerdem liefert diese Erfindung ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, das das Verabreichen einer antibakteriell wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III, worin R^1 , R^2 und R^3 wie oben definiert sind, und auch pharmazeutischer Zusammensetzungen, die eine Verbindung der Formel III enthalten, worin R^1 , R^2 und R^3 wie oben definiert sind, umfaßt.

Eine erste bevorzugte Gruppe von Verbindungen dieser Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel III, worin R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist.

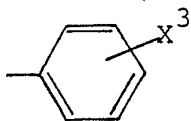
Eine zweite bevorzugte Gruppe von Verbindungen dieser Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist, R^2 Wasserstoff ist und R^3 $NH-CO-R^5$ ist, worin R^5



ist und m und X^1 wie zuvor definiert sind.

Eine dritte bevorzugte Gruppe von Verbindungen dieser Erfindung besteht aus den Verbindungen der Formel III, worin R^1

Methyl ist, R^2 Wasserstoff ist und R^3 $\text{NH-SO}_2\text{-R}^6$ ist, worin R^6



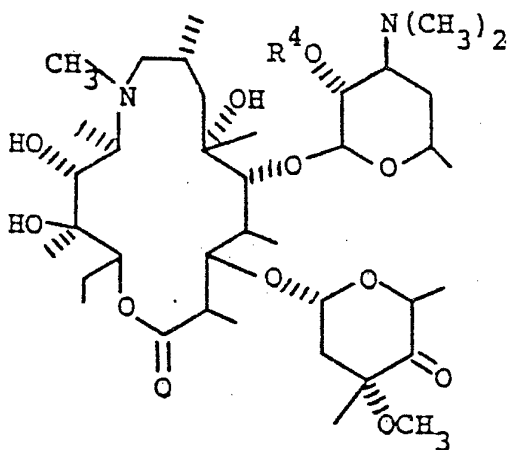
und X^3 wie zuvor definiert ist.

Bevorzugte Einzelverbindungen der Formel III sind

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homomerythromycin A (die Verbindung der Formel III, worin R^1 Methyl ist, R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist) und

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homomerythromycin A (die Verbindung der Formel III, worin R^1 Methyl ist, R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist).

Noch weiter liefert diese Erfindung neue Verbindungen der Formel

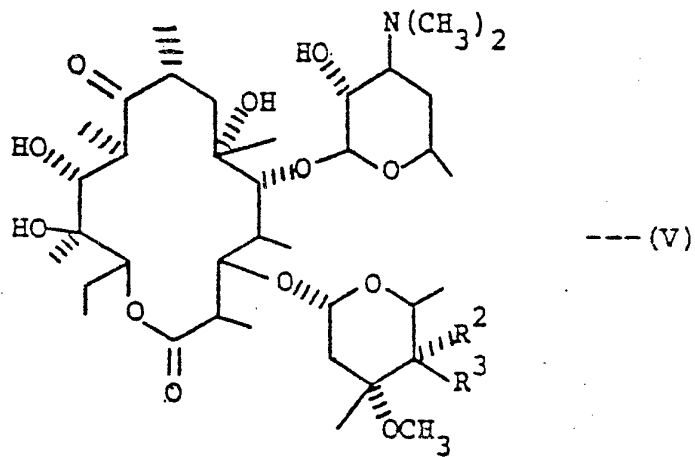


---(IV)

und deren Säureadditionssalze, worin R^4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Acetyl und Propionyl. Die Verbindungen der Formel IV sind als Zwischenstufen zu den antibakteriellen Mitteln der Formel III, worin R^1 Methyl ist und R^2 und R^3 wie zuvor definiert sind, brauchbar.

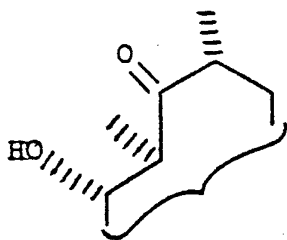
Eine besonders nützliche Zwischenstufe der Formel IV ist 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythro-mycin A (die Verbindung der Formel IV, worin R^4 Wasserstoff ist).

Die antibakteriellen Mittel dieser Erfindung der Formel III, worin R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, können leicht und bequem aus einem 4"-Desoxy-4"-aminoerythro-mycin A-Derivat der Formel V

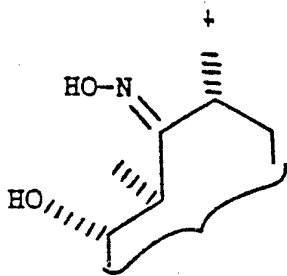


worin entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, hergestellt werden. Dies erfolgt nach dem Schema A, in dem nur Teilstrukturen dargestellt sind.

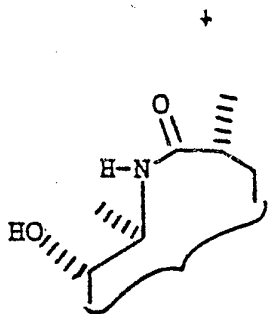
Schema A



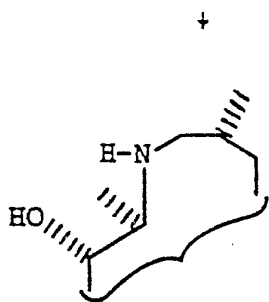
---(V)



---(VI)

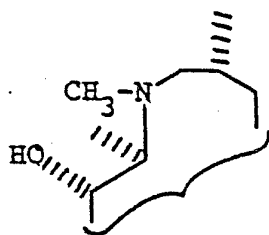


---(VII)



---(III)

(R¹ ist H; und entweder
R² ist H und R³ ist NH₂
oder R² ist NH₂ und R³
ist H)



---(III)

(R¹ ist CH₃; und entweder
R² ist H und R³ ist NH₂
oder R² ist NH₂ und R³
ist H)

In der ersten Stufe von Schema A wird die 4"-Desoxy-4"-amino-erythromycin A-Verbindung der Formel V in ihr Oxim der Formel VI umgewandelt. Dies geschieht gewöhnlich durch Behandeln der Verbindung der Formel V mit einem Überschuß an Hydroxylamin oder einem Säureadditionssalz davon (z.B. dem Hydrochlorid) in Pyridin-Lösung bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 60°C. Die Reaktion erfordert gewöhnlich mehrere Stunden, z.B. etwa 15 bis 50 h, bis zu ihrem Ende, worauf das Produkt durch Verdünnen des Reaktionsgemischs mit Wasser und Extrahieren des Produkts in ein flüchtiges, mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel, wie Ether oder Ethylacetat, isoliert wird. Das Produkt kann dann durch Trocknen des organischen Lösungsmittels und anschließendes Abdampfen des organischen Lösungsmittels im Vakuum gewonnen werden.

In der zweiten Stufe von Schema A wird das Oxim der Formel VI einer Beckmann-Umlagerung zu dem Ring-erweiterten 9a-Aza-9a-homo-amid der Formel VII unterworfen. Diese Ring-Erweiterung erfolgt bequemerweise durch Behandeln des Oxims der Formel VI mit einem Überschuß an 4-Toluolsulfonylchlorid in Gegenwart einer Base etwa bei Raumtemperatur. Bei einer Methode wird das Oxim zu dem wässrigen, Natriumbicarbonat enthaltenden Aceton gegeben, und dann wird das 4-Toluolsulfonylchlorid zugesetzt, wobei der pH bei etwa 8 durch Zugabe von Natriumhydroxidlösung gehalten wird. Alternativ kann die Umlagerung in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, durchgeführt werden, in welchem Falle ein geringer Überschuß eines tertiärenamins zu dem Oxim und dem 4-Toluolsulfonylchlorid gegeben wird. Die Umlagerung verläuft recht rasch bei Raumtemperatur, und in der Praxis kann die Reaktion ohne Außenkühlung ablaufen. Unter diesen Bedingungen ist sie normalerweise in 1 bis 2 h beendet. Wenn wässriges Aceton als Reaktionslösungsmittel verwendet worden ist, wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und das Produkt in flüchtiges, mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel bei

basischem pH extrahiert, worauf das Lösungsmittel abgedampft wird. Wenn ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel für die Beckmann-Umlagerung verwendet worden ist, wird das Produkt in eine wässrige Phase durch Extrahieren mit Wasser bei saurem pH extrahiert. Der Wasserextrakt wird dann basisch gemacht und das Produkt in ein flüchtiges, mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel extrahiert. Schließlich wird das mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel getrocknet und im Vakuum abgedampft, um das gewünschte 9a-Aza-9a-homo-amid der Formel VII zu ergeben.

Die Verbindungen der Formel III, worin R¹ Wasserstoff ist, und entweder R² Wasserstoff und R³ Amino oder R² Amino und R³ Wasserstoff ist, können durch Reduktion der 9,9a-Amid-Gruppierung in der Verbindung der Formel VII erhalten werden. Dies kann unter Verwendung einer Vielzahl von für die Reduktion von Amiden zu Aminen bekannten Mitteln geschehen, aber im vorliegenden Falle ist ein besonders bequemes Reduktionsmittel Natriumborhydrid. Wenn Natriumborhydrid verwendet wird, wird eine Lösung des Ausgangsamids in einem niederen Alkanol, z.B. Methanol, mit einem Überschuß an festem Natriumborhydrid bei einer Temperatur von 0 bis 30°C und gewöhnlich bei etwa Raumtemperatur behandelt. Bei Raumtemperatur verläuft die Reaktion recht glatt und rasch, und sie ist normalerweise innerhalb 1 bis 2 h beendet. Das Reaktionsgemisch kann dann mit Wasser und einem flüchtigen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat, verdünnt werden. Der pH wird auf etwa 10 angehoben und die organische Schicht entfernt und getrocknet. Abdampfen der organischen Schicht liefert dann die gewünschte Verbindung der Formel III.

Die Verbindungen der Formel III, worin R¹ Methyl ist und entweder R² Wasserstoff und R³ Amino oder R² Amino und R³ Wasserstoff ist, können durch Methylieren am N-9a- der entsprechenden Verbindung der Formel III, worin R¹ Wasserstoff ist,

hergestellt werden. Vor der Methylierung am N-9a jedoch ist es vorzuziehen, die Aminogruppe am C-4" zu schützen, da letztere Gruppe auch für die Methylierung empfänglich ist. So umfaßt die bevorzugte Methode zur Umwandlung der Verbindung der Formel III, worin R¹ Wasserstoff ist, in die entsprechende Verbindung der Formel III, worin R¹ Methyl ist, den Schutz der Aminogruppe am C-4", gefolgt von einer Methylierung am N-9a, gefolgt von einer Abspaltung der Schutzgruppe am C-4".

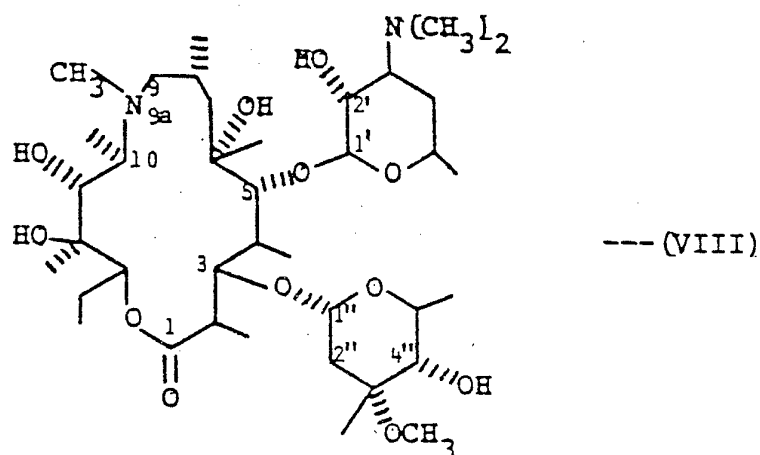
Eine Vielfalt von Aminoschutzgruppen kann zum Schutz der primären Aminofunktion am C-4" verwendet werden, aber besonders bequeme Gruppen sind die Benzyloxycarbonylgruppe und die 4-Nitrobenzyloxycarbonylgruppe. Diese Gruppen werden an das C-4" gehängt und vom C-4" nach Standardmethoden, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, abgespalten. Beispielsweise wird die Verbindung der Formel III mit einem geringen Überschuß an Benzyloxycarbonylchlorid oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylchlorid in Gegenwart eines tertiären Amins, wie Pyridin oder Triethylamin, bei Raumtemperatur in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel behandelt. Die Reaktion verläuft recht rasch und ist gewöhnlich innerhalb 1 h beendet. Wenn ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie Chloroform, verwendet worden ist, wird das Produkt in Wasser bei saurem pH (z.B. pH 2) extrahiert und dann in ein flüchtiges, mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel bei basischem pH (z.B. pH 10) rückextrahiert. Abdampfen des Lösungsmittels liefert dann die C-4"-geschützte Aminoverbindung. Wenn ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel verwendet worden ist, kann das Produkt durch Verdünnen des Reaktionsgemischs mit Wasser und Extrahieren mit einem flüchtigen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel bei basischem pH (z.B. pH 10) isoliert werden. Abdampfen des Lösungsmittels liefert das Produkt.

Die Methylierung der C-4"-geschützten Aminoverbindung der Formel III, worin R¹ Wasserstoff ist, kann bequemerweise

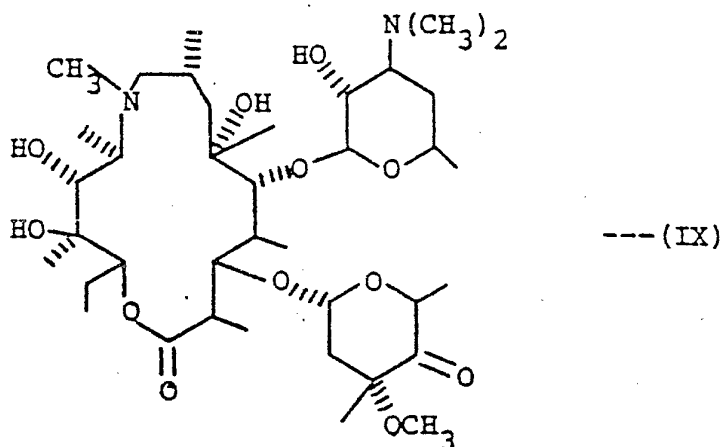
unter Verwendung eines Überschusses von Formaldehyd und Ameisensäure in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel, wie Chloroform, durchgeführt werden. Die Reaktion erfolgt gewöhnlich bei einer Temperatur von 60 bis 100°C und erfordert üblicherweise einige wenige Stunden, z.B. 2 bis 6 h, bis zu ihrem Ende. Am Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch gekühlt und die C-4"-geschützte Aminoverbindung der Formel III, worin R¹ Methyl ist, wird in genau der gleichen Weise isoliert, wie für die Isolierung der C-4"-geschützten Aminoverbindung der Formel III, worin R¹ Wasserstoff ist, beschrieben.

Die Benzyloxycarbonyl- oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-Schutzgruppe kann von dem C-4"-Amino durch Hydrogenolyse in Eisessiglösung unter Verwendung von Palladium-auf-Kohlenstoff-Katalysator nach Standardarbeitsweisen abgespalten werden. Die Reaktion wird gewöhnlich bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 10 bar (1 bis 10 kg/cm²) durchgeführt. Die Reaktion ist normalerweise innerhalb einiger weniger Stunden, z.B. 4 bis 10 h, beendet. Der Katalysator wird dann abfiltriert und die Essigsäurelösung des Produkts wird zwischen Wasser und einem flüchtigen, mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, bei einem pH von 8 bis 10 verteilt. Die organische Schicht wird entfernt, getrocknet und eingedampft, um die gewünschte Verbindung der Formel III, worin R¹ Methyl ist, zu ergeben.

Die neuen 9a-Aza-9a-homoerythromycin A-Derivate der Formel III, worin R¹ Methyl ist und entweder R² Wasserstoff und R³ Amino ist oder R² Amino und R³ Wasserstoff ist, können auch aus dem bekannten 9a-Aza-9a-homoerythromycin A-Derivat der Formel VIII



hergestellt werden. Zur Herstellung der Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, wird die Verbindung der Formel VIII zuerst in die entsprechende 4''-Keto-Verbindung der Formel IX



umgewandelt. Die Umwandlung der Verbindung der Formel VIII in die Verbindung der Formel IX umfaßt den Schutz der 2'-Hydroxygruppe, gefolgt von einer Oxidation der 4''-Hydroxygruppe zu einer Keto-Gruppe, gefolgt vom Entfernen der Schutzgruppe von der 2'-Hydroxygruppe.

Der Schutz der 2'-Hydroxygruppe geschieht gewöhnlich unter Verwendung einer Niederalkanoyl-Schutzgruppe, z.B. Acetyl oder Propionyl. Die Acetyl- oder Propionylgruppe wird durch Behandeln der Verbindung der Formel VIII mit einem geringen Überschuß Essigsäureanhydrid oder Propionsäureanhydrid in

Chloroform bei Raumtemperatur für mehrere Stunden nach Standardarbeitsweisen an die 2'-Hydroxygruppe angehängt. Die Oxidation zur entsprechenden 2'-O-Acetyl-4"-desoxy-4"-keto-Verbindung (oder ihrem 2'-O-Propionyl-Analogon) erfolgt dann durch Behandeln mit Dimethylsulfoxid und einem Carbodiimid in Gegenwart einer Base. N-Ethyl-N'-(N,N-dimethylaminopropyl)carbodiimid wird bequemerweise als das Carbodiimid und Pyridiniumtrifluoracetat bequemerweise als Base verwendet. Schließlich kann die Abspaltung der 2'-O-Acetyl- oder 2'-O-Propionyl-Gruppe durch Solvolyse mit Methanol bei 10 bis 30°C für 1 bis 2 Tage, gefolgt von einer Entfernung des Methanols durch Verdampfen im Vakuum, erreicht werden.

Zur Herstellung der Verbindung der Formel III, worin R¹ Methyl ist, R² Amino und R³ Wasserstoff ist, wird die Verbindung der Formel IX in ihr C-4"-Oxim übergeführt, und dann wird das Oxim mit gasförmigem Wasserstoff über einem Raney-Nickelkatalysator reduziert.

Das Oxim wird durch Behandeln des Ketons (IX) mit einem Überschuß Hydroxylamin-Hydrochlorid in Methanollösung bei Raumtemperatur für mehrere Stunden hergestellt. Es wird dann durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum isoliert. Die Reduktion des C-4"-Oxims der Verbindung der Formel IX erfolgt durch Behandeln mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über einem Raney-Nickelkatalysator in einem Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol (z.B. Ethanol) und bei einem Druck im Bereich von 1 bis 10 bar (1 bis 10 kg/cm²) und vorzugsweise 4 bis 5 bar (4 bis 5 kg/cm²). Der Katalysator wird abfiltriert, und das Produkt kann dann durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden.

Zur Herstellung der Verbindung der Formel III, worin R¹ Methyl ist, R² Wasserstoff und R³ Amino ist, kann die Verbindung der Formel IX reaktiv aminiert werden. Dies kann durch Zusammenbringen der Verbindung der Formel IX mit einem Überschuß Ammoniumacetat in einem niederen Alkanol, wie

Methanol, und dann Reduzieren des anfallenden Addukts mit Natriumcyanoborhydrid erreicht werden. In der Praxis führt dies zur Verbindung der Formel III, worin R^1 Methyl, R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist, zusammen mit ihrem C-4"-Epimer. Auch werden einige der entsprechenden C-4"-Hydroxy-Verbindungen (Verbindung VIII und ihr C-4"-Epimer) gebildet. Die C-4"-Hydroxy-Verbindungen werden während der Aufarbeitung leicht entfernt. Das Gesamtreaktionsprodukt wird zwischen Ethylacetat und Wasser bei pH 6 verteilt, Bedingungen, unter denen die C-4"-Hydroxy-Verbindungen in die organische Schicht extrahiert werden, während die C-4"-Amino-Verbindungen in der wässrigen Schicht bleiben. An diesem Punkt wird die Ethylacetatschicht abgetrennt und verworfen, und der pH der wässrigen Schicht wird von 9 auf 10 erhöht. Die C-4"-Amino-Verbindungen können dann in eine organische Phase extrahiert werden, die dann abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingedampft wird. Die Verbindung der Formel III, worin R^1 Methyl, R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist, kann dann von ihrem C-4"-Epimer durch Chromatographie abgetrennt werden.

Die antibakteriellen Mittel dieser Erfindung der Formel III, worin R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 acyliertes Amino oder R^2 acyliertes Amino und R^3 Wasserstoff ist, werden aus der entsprechenden Verbindung der Formel III hergestellt, worin R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist. Diese letztere Verfahren umfaßt daher die Acylierung von R^2 oder R^3 als Amino zu R^2 oder R^3 als $NH-CO-R^5$ oder $NH-SO_2-R^6$, worin R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind.

Die Acylierung von R^2 oder R^3 als Amino kann nach Standard-techniken erfolgen. Beispielsweise kann die geeignete Verbindung der Formel III, worin R^2 oder R^3 Amino ist, durch Behandeln mit einem aktivierten Derivat, wie einem Säurechlorid, der geeigneten Säure der Formel $R^5-CO-OH$ oder R^6-SO_2-OH acyliert werden. Die Reaktion wird gewöhnlich durch Zu-

sammenbringen der Verbindung der Formel III, worin R^2 oder R^3 Amino ist, mit einem Moläquivalent oder einem kleinen Überschuß (d.h. 1,0 bis 1,3 Moläquivalenten) des aktivierten Derivats der Säure der Formel R^5 -CO-OH oder R^6 -SO₂-OH in einem reaktionsinerten Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C und vorzugsweise 20 bis 25°C durchgeführt. Typische Lösungsmittel, die verwendet werden, umfassen chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan und Chloroform; niedermolekulare Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan; niedermolekulare Ketone, wie Aceton und Methylisobutylketon; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat; und deren Gemische. Ferner ist es, wenn ein Säurechlorid als aktiviertes Derivat verwendet wird, oft bequem, ein Moläquivalent eines säurebindenden Mittels, wie Triethylamin, Pyridin oder N,N-Dimethylanilin, zuzusetzen. Die Reaktion verläuft recht rasch und ist normalerweise innerhalb kurzer Zeit, z.B. 0,5 bis 24 h, beendet. Am Ende der Reaktion wird das Reaktionsgemisch gewöhnlich zwischen einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel und Wasser bei einem pH zwischen 2 und 4 verteilt. Die organische Schicht wird dann entfernt und verworfen und der pH der wässrigen Phase wird auf einen Wert von 6,5 bis 10 angehoben und das Produkt in ein lösliches, mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel extrahiert. Das organische Lösungsmittel wird dann getrocknet und eingedampft, um das acylierte Produkt (III; R^2 oder R^3 ist NH-CO- R^5 oder NH-SO₂- R^6) zu ergeben.

Alternativ kann zur Umwandlung von R^2 oder R^3 als Amino in R^2 oder R^3 als NH-CO- R^5 die Säure der Formel R^5 -CO-OH durch Umwandeln in ein gemischtes Anhydrid aktiviert werden. In diesem Falle wird ein Carboxylatsalz der Säure der Formel R^5 -CO-OH mit einem Äquivalent eines Niederalkylchlorformiats bei einer Temperatur von -40 bis 0°C und vorzugsweise etwa -15°C umgesetzt. Typische Carboxylatsalze sind Aminsalze, wie Triethylamin- oder N-Methylmorpholinsalze, und das gemischte Anhydrid wird gewöhnlich in dem gleichen Lösungsmittel

tel hergestellt, das für die Acylierungsreaktion eingesetzt werden soll, und wird gewöhnlich ohne Isolierung verwendet.

Weiter noch kann zur Umwandlung von R^2 oder R^3 als Amino in R^2 oder R^3 als $NH-CO-R^5$ die Carbonsäure der Formel $R^5-CO-OH$ durch Zusammenbringen mit bestimmten, auf dem Fachgebiet zur Bildung von Peptidbindungen bekannten Mitteln aktiviert werden. Solche Mittel umfassen Carbodiimide, wie Dicyclohexylcarbodiimid, Ethoxyacetylen und N-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin.

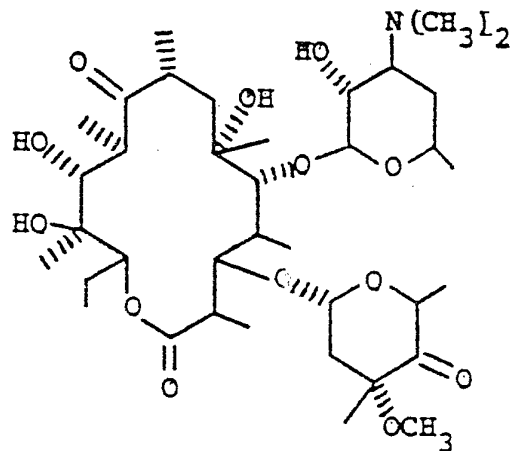
So können die Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 acyliertes Amino ist oder R^2 acyliertes Amino und R^3 Wasserstoff ist, durch Acylieren der entsprechenden Verbindung der Formel III, worin R^1 Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, hergestellt werden. Doch können auch die Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist und entweder R^2 Wasserstoff und R^3 acyliertes Amino ist oder R^2 acyliertes Amino und R^3 Wasserstoff ist, durch Methylierung der entsprechenden Verbindung, worin R^1 Wasserstoff ist, hergestellt werden. Diese Methylierung erfolgt unter Verwendung eines Überschusses von Formaldehyd und Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel, wie zuvor für die Methylierung am N-9a beschrieben.

Die antibakteriellen Mittel dieser Erfindung der Formel III und die Zwischenstufenverbindungen der Formel IV, V, VI, VII und IX können alle nach der Herstellung, wenn gewünscht, nach Standardarbeitsweisen für Makrolid-Verbindungen gereinigt werden. Solche Arbeitsweisen umfassen das Umkristallisieren, Säulenchromatographie, präparative Dünnschichtchromatographie und Gegenstromverteilung.

Die antibakteriellen Verbindungen der Formel III und die Zwischenstufen der Formel IV sind basisch und bilden daher Säureadditionssalze. Alle solchen Salze liegen im Bereich

dieser Erfindung, und sie können nach Standardarbeitsweisen für Makrolid-Verbindungen hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel III und IV enthalten mehr als ein basisches Zentrum, und Mono-, Di- oder Tri-säureadditionssalze können hergestellt werden. Für Di- und Tri-säureadditionssalze können die anionischen Gegenionen die gleichen oder verschieden sein. Im allgemeinen wird zur Herstellung der Säureadditionssalze die Verbindung der Formel III oder IV mit einer stöchiometrischen Menge einer geeigneten Säure in einem inerten Lösungsmittel zusammengebracht, und dann wird das Salz durch Verdampfen des Lösungsmittels, durch Filtrieren, wenn das Salz spontan ausfällt, oder durch Ausfällen unter Verwendung eines Nichtlösungsmittels und anschließendes Filtrieren gewonnen. Typische Salze, die hergestellt werden können, umfassen Sulfate, Hydrochloride, Hydrobromide, Nitrate, Phosphate, Citrate, Tartrate, Pamoate, Sulfosalicylate, Methansulfonate, Benzolsulfonate und 4-Toluolsulfonate.

Die Ausgangsmaterialien der Formel V, worin entweder R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist oder R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, können durch reduktive Aminierung von 4"-Desoxy-4"-oxoerythromycin A, der Verbindung der Formel X



---(X)

hergestellt werden.

Um die Verbindung der Formel V, worin R^2 Wasserstoff und R^3 Amino ist, herzustellen, wird ein Gemisch der Verbindung der Formel X und ein Überschuß an Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur bei einem Druck von etwa 4 bar (etwa 4 kg/cm²) in Gegenwart von 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff-Katalysator hydriert. Dies liefert überwiegend die C-4"- β -Amino-Verbindung, die durch Verreiben unter Ether rein erhalten werden kann.

Die Verbindung der Formel V, worin R^2 Amino und R^3 Wasserstoff ist, kann durch Hydrieren eines Gemischs der Verbindung der Formel X und eines Überschusses Ammoniumacetat in Methanol bei Raumtemperatur bei einem Wasserstoffdruck von ca. 4 bar (ca. 4 kg/cm²) unter Verwendung eines Raney-Nickelkatalysators hergestellt werden. Dies liefert überwiegend die C-4"- α -Amino-Verbindung, die durch wiederholtes Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, wie Isopropanol, rein erhalten werden kann.

4"-Desoxy-4"-oxo-erythromycin A, die Verbindung der Formel X, kann nach den in der US-PS 4 150 220 beschriebenen Arbeitsweisen hergestellt werden.

9-Desoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A, die Verbindung der Formel VIII, kann nach der Arbeitsweise der veröffentlichten Britischen Patentanmeldung Nr. 2 094 293 hergestellt werden. Siehe ferner Beispiel 1 der GB-PS 2 094 293, worin die Verbindung der Formel VIII als N-Methyl-11-aza-10-desoxo-10-dihydro-erythromycin A bezeichnet ist. Siehe auch die US-PS 4 328 344 und die DE-OS 3 012 533.

Die Verbindungen der Formel III, worin R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff, Amino, $NH-CO-R^5$ oder $NH-SO_2-R^6$ sind, vorausgesetzt, daß eine der Gruppen R^2

und R³ Wasserstoff ist, aber R² und R³ nicht beide Wasserstoff sind, sind brauchbar als antibakterielle Mittel sowohl in vitro als auch in vivo, und ihr Aktivitätsspektrum ist ähnlich dem von Erythromycin A. Folglich können sie für die gleichen Zwecke und in der gleichen Weise wie Erythromycin A eingesetzt werden. Im allgemeinen zeigen die antibakteriellen Verbindungen der Formel III und deren Salze in vitro Aktivität gegenüber einer Vielzahl grampositiver Mikroorganismen, z.B. Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes, und gegenüber gewissen gramnegativen Mikroorganismen, wie denen mit sphärischer oder ellipsoidaler Form (Kokken). Ihre Aktivität zeigt sich leicht durch in vitro-Tests gegenüber verschiedenen Mikroorganismen in einem Hirn-Herz-Infusionsmedium nach der üblichen Zweifachreihenverdünnungstechnik. Ihre in vitro-Aktivität macht sie brauchbar für topische Anwendung, für Sterilisierzwecke, z.B. Krankenraumutensilien, und als industrielle antimikrobielle Mittel, z.B. bei der Wasserbehandlung, Schlammkontrolle, Farben- und Holzkonservierung. Für die in vitro-Verwendung für topische Anwendung ist es gewöhnlich bequem, pharmazeutische Zusammensetzungen herzustellen, in denen die Verbindung der Formel III mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünnungsmittel, z.B. in Form von Salben und Cremes, kombiniert ist. Geeignete Träger und Verdünnungsmittel für diese Zwecke umfassen Mineralöle und pflanzliche Öle, und Lösungsmittel, wie Wasser, Alkohole und Glykole und deren Gemische. Eine solche pharmazeutische Zusammensetzung enthält normalerweise den pharmazeutisch akzeptablen Träger und die Verbindung der Formel III in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 4:1 bis 1:4.

Außerdem sind die antibakteriellen Verbindungen der Formel III und deren pharmazeutisch akzeptable Salze aktiv in vivo gegenüber einer Vielzahl grampositiver Mikroorganismen, z.B. Staphylococcus aureus und Streptococcus pyogenes, und auch gegenüber gewissen gramnegativen Mikroorganismen, auf oralem und parenteralem Verabreichungswege in Tieren, den Menschen eingeschlossen. Ihre in vivo-Aktivität ist

stärker eingeschränkt als ihre in vitro-Aktivität hinsichtlich empfänglicher Organismen, und sie wird nach der üblichen Arbeitsweise bestimmt, bei der Mäuse praktisch gleichmäßigen Gewichts mit dem Testorganismus infiziert und anschließend oral oder subkutan mit der Testverbindung behandelt werden. In der Praxis erhalten die Mäuse, z.B. 10, eine intraperitoneale Beimpfung geeignet verdünnter Kulturen mit etwa der 1- bis 10-fachen LD_{100} (die niedrigste Konzentration an Organismen, die erforderlich ist, um 100 % Todesfälle hervorzurufen). Gleichzeitig werden Kontrolltests durchgeführt, in denen Mäuse Inokula geringerer Verdünnungen als Probe auf mögliche Schwankungen der Virulenz des Testorganismus erhalten. Die Testverbindung wird 0,5 h nach der Beimpfung verabreicht und 4, 24 und 48 h später wiederholt. Überlebende Mäuse werden 4 Tage nach der letzten Behandlung gehalten und die Zahl der Überlebenden notiert.

Wenn zur Behandlung einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, insbesondere den Menschen, in vivo eingesetzt, können die Verbindungen der Formel III und deren Salze alleine oder vorzugsweise in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht werden, die einen pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Verdünnungsmittel enthalten. Solche Zusammensetzungen können oral verabreicht werden, z.B. als Tabletten oder Kapseln, oder parenteral, wozu subkutane und intramuskuläre Injektion gehört. Der pharmazeutisch akzeptable Träger wird von der beabsichtigten Verabreichungsweise abhängen. Beispielsweise können Lactose, Natriumcitrat und Salze der Phosphorsäure zusammen mit den Zerfall fördernden Mitteln (wie Stärke) und Gleitmitteln (wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum) als pharmazeutisch akzeptabler Träger in Tabletten verwendet werden. Auch sind zur Verwendung in Kapseln brauchbare pharmazeutisch akzeptable Träger Lactose und hochmolekulare Polyethylenglykole (z.B. mit Molekulargewichten von 2000 bis 4000). Für parenterale Verwendung können sterile Lösungen oder Suspensionen hergestellt werden, worin der pharmazeutisch akzeptable

Träger wässrig (z.B. Wasser, isotonische Salzlösung oder isotonische Dextrose) oder nicht-wässrig (z.B. Fettöle pflanzlichen Ursprungs, wie Baumwollsaamen- oder Erdnußöl, oder Polyole, wie Glycerin oder Propylenglykol) ist.

Für die in vivo-Verwendung einer Verbindung der Formel III oder eines Salzes von ihr enthält eine pharmazeutische Zusammensetzung gewöhnlich den pharmazeutisch akzeptablen Träger und die Verbindung der Formel III oder eines Salzes von ihr in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 4:1 bis 1:4.

Wenn in vivo zur Behandlung einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, entweder oral oder parenteral, eingesetzt, ist die übliche Tagesdosierung einer antibakteriellen Verbindung der Formel III oder eines Salzes von ihr im Bereich von 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht, insbesondere 10 bis 50 mg/kg Körpergewicht in Einzel- oder unterteilten Dosen.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele und Herstellungen sind lediglich für den Zweck weiterer Veranschaulichung gegeben. Protonenkernmagnetische Resonanzspektren (¹H-NMR-Spektren) wurden als Lösungen in deuteriertem Chloroform (CDCl₃) gemessen, und Peak-Lagen diagnostischer Absorptionen sind in Teilen pro Million (ppm) nach niederem Feld hin von internem Tetramethylsilan angegeben. Die folgenden Abkürzungen für Peak-Formen werden verwendet: s = Singulett; bs = breites Singulett; d = Dublett; m = Multiplett.

Beispiel 1

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"-β-amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 9-Desoxo-4"-desoxy-4"-β-benzyloxycarbonylamino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Zu einer gerührten Lösung von 0,5 g (0,68 mMol) 9-Desoxo-4"-

desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A und 0,11 ml (1,0 mMol) Pyridin in 20 ml Dichlormethan wurde eine Lösung von 0,15 ml (1,0 mMol) Benzyloxycarbonylchlorid (Benzylchlorformiat) in 5 ml Dichlormethan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 30 min gerührt, und dann wurde ein Überschuß Wasser zugesetzt. Der pH der wässrigen Phase wurde auf 2 eingestellt und die organische Schicht entfernt und verworfen. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 5 erhöht, und dann wurde die wässrige Schicht mit Chloroform extrahiert und die Chloroformextrakte wurden verworfen. Der pH der wässrigen Schicht wurde dann auf 8 erhöht und die wässrige Schicht wieder mit Chloroform extrahiert. Die letzteren Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 0,43 g des 4"- β -Benzyloxycarbonylamino-Derivats zu ergeben.

B. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -benzyloxycarbonylamino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Ein Gemisch des Produkts von Teil A (0,43 g), 0,2 ml 37%igen wässrigen Formaldehyds, 0,05 ml 98%iger Ameisensäure und 30 ml Chloroform wurde 3,5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann gekühlt und mit einem Überschuß Wasser verdünnt. Der pH wurde auf 9 eingestellt und das Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um 0,40 g des 9a-Methyl-Derivats zu ergeben.

C. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Das Produkt von Teil B (0,40 g) wurde in 5 ml Eisessig gelöst, und dann wurden 100 mg 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff unter Stickstoff zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde unter einer Atmosphäre aus Wasserstoff 5,5 h bei einem Druck von ca. 4 bar (4 kg/cm²) geschüttelt, und dann wurde der Katalysator abfiltriert. Zu dem Filtrat wurde Ethylacetat und Wasser gegeben, und der pH der wässrigen Phase wurde auf 9,5

eingestellt. Die Ethylacetatschicht wurde entfernt, und die wässrige Schicht wurde mit weiterem Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Lösungen wurden vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Eindampfen der getrockneten Lösung ergab 0,04 g 9-Desoxy-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,13 (breites Singulett, 9H) und 3,28 (Singulett, 3H) ppm.

Beispiel 2

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Die Titelverbindung kann aus 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A durch Reaktion mit Benzyloxycarbonylchlorid und anschließende Umsetzung mit Formaldehyd-Ameisensäure, gefolgt von einer Hydrogenolyse unter Anwendung der Arbeitsweisen von Teil A, B und C von Beispiel 1 hergestellt werden.

Beispiel 3

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 4"-Desoxy-4"- α -amino-erythromycin A-oxim

Ein Gemisch aus 6,4 g (8,6 mMol) 4"-Desoxy-4"- α -amino-erythromycin A, 3,2 g (46 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 65 ml Pyridin wurde auf 50°C erwärmt und ca. 18 h bei dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann zu einem Gemisch aus Diethylether und Wasser gegeben und der pH der wässrigen Schicht auf 10 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht weiter mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherlösungen wurden mit Wasser, dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und dann wurde die Etherlösung (über Na_2SO_4) getrocknet. Eindampfen der

Etherlösung ergab einen Schaum. Zu diesem Schaum wurde mehr Ether gegeben, und das Gemisch wurde auf einem Dampfbad erwärmt und konnte sich dann abkühlen. Das feste Material wurde abfiltriert, um eine erste Ausbeute (3,86 g) des gewünschten Oxims zu ergeben. Das Etherfiltrat wurde im Vakuum eingedampft, um eine zweite Ausbeute (1,9 g) des gewünschten Oxims zu ergeben.

B. 4"-Desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Zu einer Lösung der zweiten Ausbeute des Oxims von Teil A (1,9 g, 2,5 mMol) in einem Gemisch aus 40 ml Aceton und 30 ml Wasser wurden 1,5 g (18 mMol) Natriumbicarbonat gegeben, und dann wurde das Gemisch auf Eisbadtemperatur gekühlt. Zu dem anfallenden Gemisch wurde eine Lösung von 1,0 g (5,0 mMol) 4-Toluolsulfonylchlorid in ca. 10 ml Aceton tropfenweise unter Rühren über 10 min gegeben. Während der Zugabe wurde wässriges Natriumhydroxid nach Bedarf zugesetzt, um den pH bei etwa 8 zu halten. Es wurde weitere 30 min gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch in ein Gemisch aus Wasser und Dichlormethan gegossen. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 5 eingestellt und die Dichlormethanschicht wurde entfernt. Der wässrige Rückstand wurde dann mit Dichlormethan bei pH 6,0, 6,5 und 10 extrahiert. Die Dichlormethanlösung aus der Extraktion bei pH 10 wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Ether umkristallisiert, um eine erste Ausbeute der gewünschten 9a-Aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben. Die Dichlormethanlösung aus der Extraktion bei pH 6,5 wurde im Vakuum eingedampft, um eine zweite Ausbeute der gewünschten 9a-Aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben. Die Mutterlauge aus der Ether-Umkristallisation wurde im Vakuum eingedampft, um eine dritte Ausbeute der gewünschten 9a-Aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben. Die drei Ausbeuten wurden vereinigt, um 1,0 g der gewünschten 9a-Aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben.

C. 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Eine Lösung des Produkts von Teil B (1,0 g, 1,3 mMol) in 40 ml Methanol wurde auf Eisbadtemperatur gekühlt, und dann wurden 2,0 g Natriumbohydrid portionsweise unter Rühren zugesetzt. Es wurde eine Stunde weiter gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Der pH wurde auf 9 eingestellt, und die Ethylacetatschicht wurde entfernt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Eindampfen der Ethylacetatlösung lieferte 500 mg der 9a-Desoxo-9a-aza-9a-homo-Verbindung.

Die letztere 9a-Desoxo-9a-aza-9a-homo-Verbindung wurde mit weiteren 1,28 g Material ähnlicher Qualität, in analoger Weise hergestellt, vereinigt und das Gemisch durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxidgel unter Verwendung von Chloroform/Methanol/Ammoniumhydroxid (9:5:0,05) als Elutionsmittel gereinigt. Eindampfen der geeigneten Fraktionen ergab 600 mg 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,29 (Singulett, 6H) und 3,33 (Singulett, 3H) ppm.

Beispiel 4

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 4"-Desoxy-4"- β -aminoerythromycin A-oxim

Ein Gemisch aus 50 g (68 mMol) 4"-Desoxy-4"- β -aminoerythromycin A, 25 g (360 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid und 250 ml Pyridin wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde dann Wasser und Ethylacetat gegeben und der pH auf 10 eingestellt. Die Ethylacetatschicht wurde entfernt, getrocknet und im Vakuum zu einem Schaum eingedampft. Der Schaum wurde aus Ether umkristallisiert, um 14 g des gewünschten Oxims zu ergeben. Die Mutterlauge wurde im Vakuum

zu einem Schaum eingedampft, der unter Petrolether verrieben und dann aus Ether umkristallisiert wurde, um weitere 6,0 g des gewünschten Oxims zu ergeben.

Eindampfen der Mutterlauge aus der zweiten Umkristallisation und Behandeln des Rückstands mit 15 g Hydroxylamin-Hydrochlorid in 60 ml Pyridin wie oben lieferte weitere 4,5 g des gewünschten Oxims.

B. 4"-Desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Ein Gemisch wurde aus 14,0 g (18,7 mMol) 4"-Desoxy-4"- β -aminoerythromycin A aus Teil A, 5,3 g (28 mMol) 4-Toluolsulfonylchlorid, 4,2 ml (30 mMol) Triethylamin und 100 ml Chloroform unter Rühren hergestellt. Die Temperatur stieg auf 33°C, und dann wurde das Reaktionsgemisch mit Eisbadkühlung auf Raumtemperatur gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, und dann wurde ein Überschuß Wasser zugesetzt. Der pH der wässrigen Phase wurde mit 1 n Salzsäure auf 5 eingestellt und die Schichten wurden getrennt. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 10 eingestellt, und dann wurde sie mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ether umkristallisiert, um 7,0 g der gewünschten 9a-Aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben.

C. 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Das 4"-Desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A aus Stufe B (7,0 g, 9,4 mMol) wurde in 300 ml Methanol gelöst und in einem Eisbad auf 10 bis 15°C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden dann 7,5 g (0,2 Mol) Natriumborhydrid portionsweise unter Rühren über etwa 20 min gegeben. Es wurde 3 h weiter gerührt, und dann wurde ein Überschuß Wasser zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde mehrmals mit Chloroform extrahiert und die Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (9,0 g) wurde in einem Gemisch aus 100 ml Aceton

und 50 ml Wasser gelöst, und 9,0 g (55 mMol) Mannit wurden zugegeben, gefolgt von 1,7 g (20 mMol) Natriumbicarbonat. Das anfallende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt, und dann wurde es mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wurde getrocknet und eingedampft, um 1,5 g einer ersten Ausbeute der gewünschten 9-Desoxo-9a-aza-9a-homo-Verbindung zu ergeben.

Die verbleibende wässrige Phase aus der Ethylacetatextraktion wurde mit Chloroform weiter extrahiert, und die Chloroformlösung wurde getrocknet und eingedampft, um 4,5 g Rückstand zu ergeben. Der Rückstand wurde in 300 ml Chloroform gelöst und 150 g Siliciumdioxidgel wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt und dann filtriert. Das Siliciumdioxidgel wurde mit 300 ml Chloroform, darauf mit 500 ml Chloroform/Methanol/Ammoniumhydroxid (100:1:0,1), darauf mit 500 ml Chloroform/Methanol/Ammoniumhydroxid (4:1:0,1) gewaschen. Das ursprüngliche Filtrat, nach dem Entfernen des Siliciumdioxidgels, und alle Siliciumdioxidgel-Waschlösungen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit der ersten Ausbeute der gewünschten 9-Desoxo-9a-aza-9a-homo-Verbindung von oben vereinigt und zu 100 ml Wasser gegeben. Der pH wurde auf 5 eingestellt und das Gemisch 25 min bei pH 5 gerührt. Der pH wurde auf 10 erhöht und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 4,3 g 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A zu ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,24 (Singulett, 6H) und 3,28 (Singulett, 3H) ppm.

Beispiel 5

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A-oxim

Eine Lösung von 7,5 g (9,5 mMol) 9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A in 50 ml Methanol wurde 2 Tage bei Raumtemperatur aufbewahrt, und dann wurden 3,5 g (50 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 3 h gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt und der pH der wässrigen Phase auf 9 erhöht. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Ether umkristallisiert, um 4,4 g des gewünschten Oxims zu ergeben.

B. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Ein Gemisch aus 4,4 g (5,8 mMol) des Oxims aus Teil A und ca. 4 g Raney-Nickel in 100 ml Ethanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Druck von 4,5 bar (4,5 kg/cm²) für ca. 75 h geschüttelt. Das Gemisch wurde dann filtriert und das Filtrat im Vakuum zu einem Schaum eingedampft. Der Schaum wurde in Diisopropylether gelöst, und das Lösungsmittel konnte langsam verdampfen. Nach 24 h wurde der weiße Feststoff, der sich abgeschieden hatte, gesammelt, um 2,2 g 9-Desoxy-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A zu ergeben.

Das ¹H-NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,31 (Singulett, 6H), 2,35 (Singulett, 3H) und 3,31 (Singulett, 3H) ppm.

Beispiel 6

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Eine Lösung von 0,93 g (1,2 mMol) 9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A in 50 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur 20 h aufbewahrt, und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Dies lieferte 0,74 g des gewünschten desacetylierten Materials. Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,30 (Singulett, 6H), 2,38 (Singulett, 3H) und 3,35 (Singulett, 3H) ppm.

B. 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Eine Lösung von 0,50 g (0,67 mMol) von 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A und 0,54 g (6,7 mMol) Ammoniumacetat in 50 ml Methanol wurde hergestellt, und dann wurde Essigsäure (7 Tropfen) unter Rühren zugegeben, um den pH auf 6 einzustellen. Es wurde 1 h weiter gerührt, und dann wurden 0,13 g (2,1 mMol) Natriumcyanoborhydrid portionsweise zugesetzt. Es wurde weitere 2,5 h gerührt, und dann wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Chloroform und Wasser verteilt und der pH der Wasserschicht auf 2 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde entfernt und der pH auf 6,2 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde bei pH 6,2 extrahiert, um die 4"-Hydroxyprodukte zu entfernen, und die Extrakte wurden verworfen. Der pH der wässrigen Schicht wurde dann auf 9,5 erhöht, und die wässrige Schicht wurde dann mit Chloroform weiter extrahiert. Die letzteren Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde erneut in Wasser bei pH 2 gelöst. Die so erhaltene wässrige

Lösung wurde mit Chloroform bei pH 2, pH 6,2 und pH 9,5 extrahiert. Die Chloroformlösung aus der Extraktion bei pH 9,5 wurde getrocknet, eingedampft und in Wasser bei pH 2 wieder gelöst. Diese letztere wässrige Lösung wurde mit Chloroform bei pH 2, pH 6,2 und pH 9,5 extrahiert. Die Chloroformlösung aus der Extraktion bei pH 9,5 wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 0,18 g eines 1:1-Gemischs von 9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A und sein 4"- α -Epimer zu ergeben.

Beispiel 7

9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Eine Lösung wurde hergestellt aus 1,0 g (1,3 mMol) 9-Desoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A und 0,13 ml (1,4 mMol) Essigsäureanhydrid in 15 ml Chloroform und mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zu der Lösung wurde ein Überschuß Wasser gegeben, und es wurde 30 min weiter gerührt, wobei der pH bei 9 gehalten wurde. Die organische Phase wurde dann entfernt, getrocknet und eingedampft, um 1,0 g der gewünschten 2'-O-Acetyl-Verbindung zu ergeben.

B. 9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Ein Gemisch wurde aus 7,5 g (9,5 mMol) 9-Desoxy-9a-methyl-2'-O-acetyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A, 5,5 g (28 mMol) N-Ethyl-N'-(N,N-dimethylaminopropyl)carbodiimid und 6,7 ml (95 mMol) Dimethylsulfoxid in 75 ml Dichlormethan hergestellt. Zu diesem Gemisch wurden tropfenweise unter Rühren während drei Minuten 5,5 g (28 mMol) Pyridinium-trifluoracetat gegeben. Die Temperatur stieg auf 39°C und kehrte dann auf Raumtemperatur zurück. Es wurde 2 h weiter gerührt, und dann wurde ein Überschuß Wasser zugesetzt und der pH

der wässrigen Schicht auf 9 eingestellt. Die organische Schicht wurde entfernt, getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 7,5 g 9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-acetyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A zu ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,05 (Singulett, 3H), 2,26 (Singulett, 6H), 2,33 (Singulett, 3H) und 3,33 (Singulett, 3H), ppm.

Beispiel 8

9-Desoxo-9a-methyl-2'-O-propionyl-4"-desoxy-4"-oxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Die Titelverbindung kann durch Wiederholen von Beispiel 7, aber unter Ersatz des in Teil A eingesetzten Essigsäureanhydrids durch eine äquimolare Menge Propionsäureanhydrid, hergestellt werden.

Beispiel 9

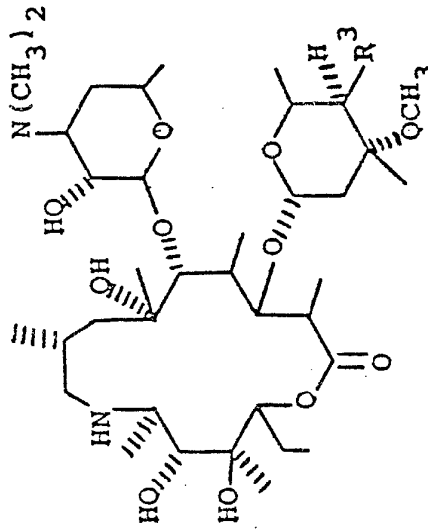
9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -(4-methoxybenzamido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Zu einer gerührten Lösung von 730 mg (1 mMol) 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A in 15 ml Dichlormethan wurden 0,20 ml (ca. 2 mMol) Triethylamin gegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe einer Lösung von 0,17 ml (ca. 1 mMol) 4-Methoxybenzoylchlorid in 5 ml Dichlormethan unter Rühren bei Raumtemperatur. Es wurde 30 min bei Raumtemperatur weiter gerührt. Zu dem Reaktionsgemisch wurde dann Chloroform und Wasser gegeben und der pH auf 4,5 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Schicht verworfen. Der pH der wässrigen Phase wurde auf 7,5 erhöht und dann die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 610 mg (70 % Ausbeute) des Titelprodukts zu ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,25 (Singulett, 6H), 3,35 (Singulett, 3H), 3,85 (Singulett, 3H), 6,95 (Dublett, 2H, $J = 5$ Hz) und 7,85 (Dublett, 2H, $J = 5$ Hz) ppm.

Beispiel 10

Acylieren von 9-Desoxo-4"-desoxy-4"-β-amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A mit dem geeigneten Carbonsäurechlorid der Formel R³-CO-Cl oder Sulfonylchlorid der Formel R⁶-SO₂-Cl, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Beispiel 9, lieferte die folgenden Verbindungen:



R ³	Reaktionszeit (h)	Reaktionstemp. (° C.)*	Ausbeute (%)	¹ H-NMR (ppm)
2-Phenylacetamido	0.75	5	94	
Benzolsulfonamido	72	RT	38	
4-Chlorbenzolsulfonamido	72	RT	53	

Beispiel 10 (Fortsetzung)

R^3	Reaktionszeit (h)	Reaktionstemp. (° C.)*	Ausbeute (%)	1H -NMR (ppm)
4-Jodbenzolsulfonamido	72	RT	63	
Octanamido	0.1	RT	74	
3,3-Dimethylbutanamido	1.5	RT	47	2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 3H)
3-Fluorbenzamido	1.5	RT	43	2.25 (s, 6H), 3.40 (s, 3H)
2-Trifluoromethylbenzamido	0.1	RT	65	2.20 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 7.40 (bs, 4H)
2-Thiophensulfonamido	16	RT	56	2.25 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 7.05 (m, 1H), 7.45 (m, 2H)
2-Furancarboxamido	1.0	RT	64	2.25 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 6.60 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (s, 1H)

1
3
4
1

Beispiel 10 (Fortsetzung)

R^3	Reaktionszeit (h)	Reaktionstemp. (° C.)*	Ausbeute (%)	1H -NMR (ppm)
3-Phenylpropionamido	0.25	RT	42	2.30 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 7.15 (s, 5H)
2-Chlorbenzamido	0.25	RT	70	2.30 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 7.35 (m, 4H)
2-Fluorbenzamido	0.25	RT	66	2.30 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 7.20 (m, 4H)
2,2-Dimethylpropionamido	0.1	RT	98	2.25 (s, 6H), 3.35 (s, 3H)
2-(4-Chlorpheroxy)acetamido	0.25	RT	63	2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.60-7.35 (m, 6H)
3-Chlorbenzamido	0.25	RT	65	2.30 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 7.40-7.90 (m, 4H)

1
3
5
1

Beispiel 10 (Fortsetzung)

R^3	Reaktionszeit (h)	Reaktionstemp. (° C.)*	Ausbeute (%)	1H -NMR (ppm)
2-Phenoxyacetamido	0.25	RT	78	2.30 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.70-7.40 (m, 7H)
4-Fluorbenzoyl	0.1	RT	69	2.30 (s, 6H), 3.35 (s, 3H), 6.95-7.30 (m), 7.70-8.10 (m)
2-Pyrazincarboxamido	0.5	RT	82	2.30 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 7.60 (s, 3H)
2-(4-Nitrophenoxy)acetamido	1.6	RT	41	

* "RT" bezeichnet Raumtemperatur

Beispiel 11

Acylierung von 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A mit Benzylchlorformiat (Reaktionszeit 0,75 h) und mit Benzolsulfonylchlorid (Reaktionszeit 16 h), im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Beispiel 9, lieferte die folgenden Verbindungen:

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -benzyloxycarbonylamino-9a-aza-9a-homoerythromycin A (84 % Ausbeute) bzw.

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -benzolsulfonamid-9a-aza-9a-homoerythromycin A (24 % Ausbeute).

Beispiel 12

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -(2-[4-methoxyphenyl]acetamido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Zu 50 ml Dichlormethan wurden 730 mg (1 mMol) 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A, 500 mg (3 mMol) 2-(4-Methoxyphenyl)essigsäure und 800 mg (4 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde dann zum Reaktionsgemisch gegeben und der pH der wässrigen Schicht auf 4 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Chloroform bei pH 4 weiter extrahiert. Die Dichlormethan-Schicht und Chloroform-Extrakte wurden verworfen. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 6,5 erhöht, und dann wurde sie dreimal mit Chloroform extrahiert. Die letzteren Extrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 650 mg (74 % Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,25 (Singulett, 6H), 3,25 (Singulett, 3H), 3,75 (Singulett, 3H), 6,90 (Dublett, 2H, J=5Hz) und 7,15 (Dublett, 2H, J=5Hz) ppm.

Beispiel 13 (Fortsetzung)

R ³	Reaktions- zeit (h)	Ausbeute (%)	¹ H-NMR (ppm)
2-Pyridincarboxamido	4	67	2.30 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 7.40-8.40 (m, 4H)
2-(3-Thienyl)acetamido	0.5	34	2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.90-7.40 (m, 3H)
2-(2-Fluorphenyl)acetamido	4	41	2.30 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.90-7.40 (m, 4H)
3-Isoxazolcarboxamido	72	52	
2-(2-Chlorphenyl)acetamido	5	25	2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 7.25 (m, 4H)
2-(3-Fluorphenyl)acetamido	72	40	2.25 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 6.90-7.30 (m, 4H)
2-(3-Chlorphenyl)acetamido	18	48	2.30 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 7.20-7.40 (m, 4H)
2-(4-Chlorphenyl)acetamido	120	45	2.30 (s, 6H), 7.30 (s, 4H)

Beispiel 14

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -(2-[4-hydroxyphenyl]-acetamido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Eine gerührte Lösung von 120 mg (0,82 mMol) 2-(4-Hydroxyphenyl)essigsäure und 0,15 ml (1,8 mMol) N-Methylmorpholin in 30 ml Dichlormethan wurde auf -15°C gekühlt, und dann wurden 0,18 ml (1,3 mMol) Isobutylchlorformiat zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde 30 min bei -15 bis -10°C gerührt, und dann wurde eine Lösung von 600 mg (0,82 mMol) 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A in 10 ml Dichlormethan zugesetzt. Es wurde 30 min bei -10°C , 30 min bei -5°C und 30 min bei 0°C weiter gerührt. Wasser wurde dann zu dem Reaktionsgemisch gegeben und der pH der wässrigen Schicht auf 4 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Schicht mit Chloroform bei pH 4 weiter extrahiert. Die Dichlormethan-Schicht und die Chloroformextrakte wurden verworfen. Der pH der wässrigen Schicht wurde auf 6,5 erhöht und sie dann dreimal mit Chloroform extrahiert. Die letzteren Extrakte wurden vereinigt, getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 470 mg (66 % Ausbeute) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 15

9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -(2-[4-aminophenyl]-acetamido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Die Titelverbindung wurde in 40 % Ausbeute durch Umsetzen von 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -amino-9a-aza-9a-homoerythromycin A mit dem gemischten Anhydrid, hergestellt aus 2-(4-Aminophenyl)essigsäure und Isobutylchlorformiat, unter Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 14 hergestellt.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,25 (Singulett, 6H) und 7,15 (Singulett, 4H) ppm.

Beispiel 16

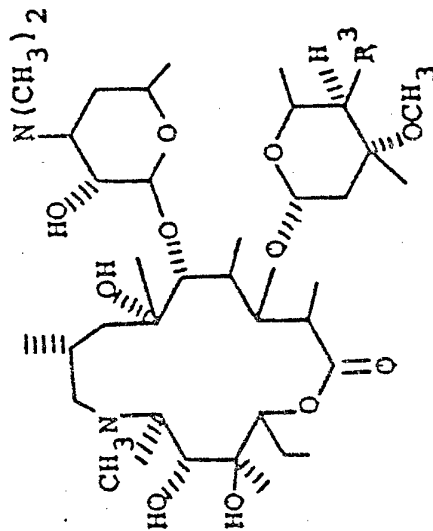
9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- β -(4-chlorbenzolsulfon-
amido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Ein aus 200 mg (0,22 mMol) 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- β -(4-Chlorbenzensulfonamido)-9a-aza-9a-homoerythromycin A, 0,03 ml 37%igem wässrigem Formaldehyd, 0,011 ml 98%iger Ameisensäure und 10 ml Chloroform hergestelltes Gemisch wurde 16 h unter Rückfluß erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und Wasser zugegeben. Der pH der wässrigen Phase wurde auf 9,6 eingestellt, und die Schichten wurden getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 200 mg (94% Ausbeute) des Titelprodukts zu ergeben.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Produkts zeigte Absorptionen bei 2,25 (Singulett, 6H), 3,30 (Singulett, 3H), 7,35 (Dublett, 2H, J = 5Hz) und 7,80 (Dublett, 2H, J = 5Hz) ppm.

Beispiel 17

Methylierung der geeigneten 9-Desoxo-4"-desoxy-4"-β-(acylamino)-9a-aza-9a-homoerythromycin A-Verbindung mit Formaldehyd und Ameisensäure, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Beispiel 16, lieferte die folgenden Verbindungen:



R^3	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	1H -NMR (ppm)
4-Jodbenzolsulfonamido	4.5	92	2.40 (s, 9H), 3.23 (s, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.85 (d, 2H)
3-Fluorbenzamid	1.5	52	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 7.00-7.70 (m, 4H)

Beispiel 17 (Fortsetzung)

R ³	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	¹ H-NMR (ppm)
3,3-Dimethylbutanamido	2	62	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H)
Octanamido	4	93	
2-(4-Fluorphenyl)acetamido	4	74	2.35 (s, 9H), 3.20 (s, 3H), 6.90-7.25 (m, 4H)
2-(2-Trifluormethylphenyl)-acet- amido	4	98	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.30-7.70 (m, 4H)
4-Methoxybenzamido	3	91	
2-Thiophensulfonamid	16	96	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 6.95-7.15 (m, 1H), 7.45- 7.65 (m, 2H)
2-Flurancarboxamido	2	87	2.30 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 6.40-6.75 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 1H)
3-Phenylpropionamido	16	76	2.30 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 7.20 (s, 5H)

Beispiel 17 (Fortsetzung)

R ³	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	¹ H-NMR (ppm)
2-Chlorbenzamido	3	93	2.25 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.35 (m, 4H)
2-Fluorbenzamido	2.5	96	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 6.65-7.45 and 7.70-8.20 (m, 4H)
2-Phenylacetamido	16	69	2.25 (s, 9H), 3.25 (s, 3H), 7.20 (s, 5H)
2,2-Dimethylpropionamino	3.5	95	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H)
3-Chlorbenzamido	3	91	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.30-7.80 (m, 4H)
2-(4-Chlorphenoxy)acetamido	2.5	70	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 6.60-7.40 (m, 6H)
2-Phenoxyacetamido	3	72	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 6.80-7.40 (m, 5H)
4-Fluorbenzamido	2.5	61	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 7.00-7.30 (m, 2H), 7.85- 8.00 (m, 2H)

Beispiel 17 (Fortsetzung)

<u>R³</u>	<u>Reaktions-</u> <u>(h) zeit</u>	<u>Ausbeute</u> <u>(%)</u>	<u>¹H-NMR</u> <u>(ppm)</u>
2-Pyrazincarboxamido	2	93	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 8.60-8.95 (m, 3H)
2-(4-Methoxyphenyl)acetamido	2.5	96	2.25 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)
2-Pyridincarboxamido	2.5	98	2.35 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 7.40-8.90 (m, 4H)
4-Phenylbutanamido	3	92	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 7.15 (s, 5H)
2-(3-Thienyl)acetamido	2	86	2.25 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 6.80-7.30 (m, 3H)
2-(2-Fluorphenyl)acetamido	2.5	94	
3-Isoxazolcarboxamido	2.5	69	2.25 (s, 9H), 3.40 (s, 3H), 6.65-7.10 (m, 2H)
2-(3-Fluorphenyl)acetamido	3.5	87	2.30 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 6.80-7.10 (m, 4H)

Beispiel 17 (Fortsetzung)

R^3	Reaktionszeit (h)	Ausbeute (%)	1H -NMR (ppm)
2-(2-Chlorphenyl)acetamido	3	94	2.25 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 7.20 (m, 4H)
2-(3-Chlorphenyl)acetamido	3	95	2.25 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.20 (s, 4H)
2-(4-Chlorphenyl)acetamido	4	89	2.30 (s, 9H), 6.95-7.40 (m, 4H)
2-(4-Hydroxyphenyl)acetamido	4	91	2.30 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 7.40 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
2-(4-Nitrophenyl)acetamido	2.5	94	
Benzolsulfonamido	16	75	

Beispiel 18

Methylierung von 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -benzyloxycarbonylamino-9a-aza-9a-homoerythromycin A und 9-Desoxo-4"-desoxy-4"- α -benzolsulfonamido-9a-aza-9a-homoerythromycin A mit Formaldehyd und Ameisensäure, im wesentlichen nach der Arbeitsweise von Beispiel 16, lieferte die folgenden Verbindungen:

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -benzyloxycarbonylamino-9a-aza-9a-homoerythromycin A (100 % Ausbeute) bzw.

9-Desoxo-9a-methyl-4"-desoxy-4"- α -benzolsulfonamido-9a-aza-9a-homoerythromycin A (70 % Ausbeute).

Herstellung 1

4"-Desoxy-4"- α -amino-erythromycin A

Ein Gemisch aus 10,0 g (13,6 mMol) 4"-Desoxy-4"-oxo-erythromycin A, 10,5 g Ammoniumacetat und 10,0 g Raney-Nickel in 150 ml Methanol wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Wasserstoff-Anfangsdruck von ca. 4 bar (ca. 4 kg/cm²) bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt. Weitere 10,5 g Ammoniumacetat und 10,0 g Raney-Nickel wurden dann zugegeben und das Gemisch wieder unter Wasserstoff bei einem Wasserstoff-Anfangsdruck von ca. 4 bar (ca. 4 kg/cm²) bei Raumtemperatur über Nacht geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf ca. 50 ml eingengt. Das eingengte Filtrat wurde dann unter Rühren in ein Gemisch aus 250 ml Wasser und 200 ml Chloroform gegossen und der pH der wässrigen Schicht auf 5,4 eingestellt. Die organische Schicht wurde entfernt und verworfen und die wässrige Schicht mit Chloroform bei pH 5,4 weiter extrahiert. Die weiteren Extrakte wurden verworfen. Der pH der wässrigen Phase wurde auf 9,6 eingestellt und dann die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die letzteren Extrakte wurden (über Na₂SO₄) getrocknet und dann im Vakuum eingengt, um 5,74 g eines weißen Schaums zu ergeben. Der Schaum wurde in

35 ml heißem Isopropanol gelöst, und die Lösung konnte sich unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Der Feststoff, der sich gebildet hatte, wurde abfiltriert und getrocknet, um 3,54 g 4"-Desoxy-4"- α -amino-erythromycin A, verunreinigt mit 5 bis 10 % seines 4"-Epimers, zu liefern.

Der Anteil des 4"- β -Amino-Epimers kann durch aufeinanderfolgende Umkristallisationen aus Isopropanol reduziert werden.

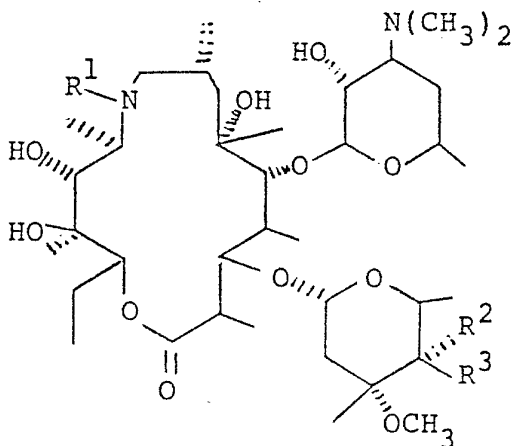
Herstellung 2

4"-Desoxy-4"- β -amino-erythromycin A

20 g 4"-Desoxy-4"-oxo-erythromycin A, 31,6 g Ammoniumacetat und 10 g 10 % Palladium-auf-Kohlenstoff in 200 ml Methanol wurden bei Raumtemperaturen in einer Wasserstoffatmosphäre bei einem Anfangsdruck von ca. 4 bar (ca. 4 kg/cm²) über Nacht geschüttelt. Der verbrauchte Katalysator wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde zwischen Wasser/Chloroform bei einem pH von 5,5 verteilt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, der pH auf 9,6 eingestellt und Chloroform zugesetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt. Der zurückbleibende weiße Schaum (19 g) wurde mit 150 ml Diethylether bei Raumtemperatur 30 min verrieben. Die anfallenden Feststoffe wurden filtriert und getrocknet, um 9,45 g 4"-Desoxy-4"- β -amino-erythromycin A zu ergeben.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Makrolid-Antibiotikum-Verbindung der Formel



---(III)

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalzes hiervon, worin

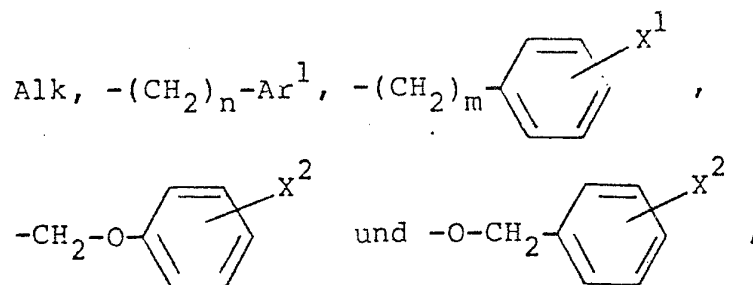
R^1 Wasserstoff oder Methyl ist und

R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff, Amino, $NH-CO-R^5$
oder $NH-SO_2-R^6$ sind,

vorausgesetzt, daß eine der Gruppen R^2 und R^3 stets Wasserstoff ist, aber R^2 und R^3 nicht beide Wasserstoff sind,

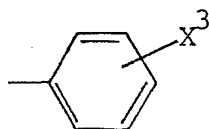
worin

(i) R^5 ausgewählt ist unter



worin Alk Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffen ist, Ar^1 Thienyl, Furyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl oder Pyrimidyl ist, X^1 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino, Nitro, Trifluormethyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffen ist, X^2 Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom ist, n 0 oder 1 ist und m 0, 1, 2 oder 3 ist, und

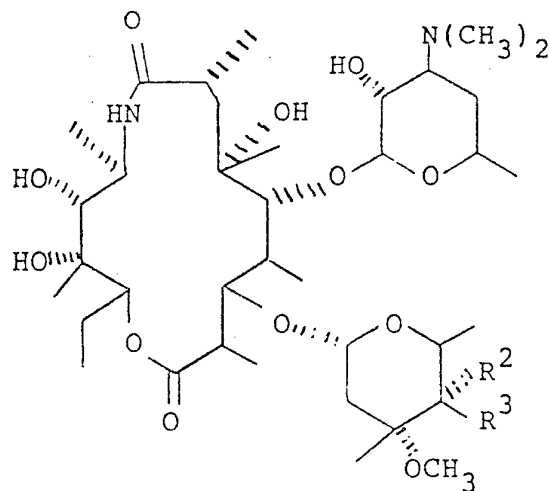
(ii) R^6 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ar^2 und



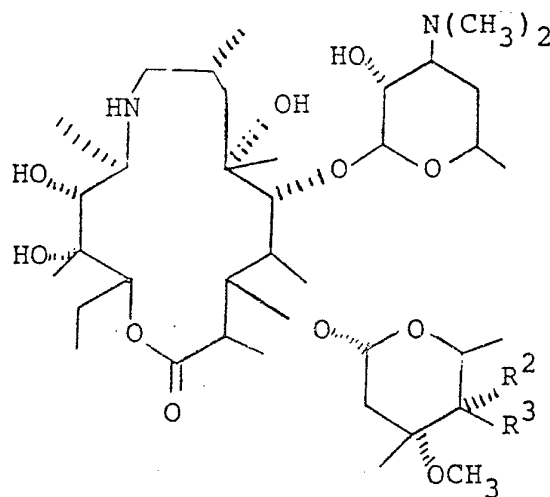
worin Ar^2 Thienyl oder Furyl ist und X^3 Wasserstoff, Chlor, Brom oder Jod ist,

gekennzeichnet dadurch, daß entweder

(A) eine Verbindung der Formel



mit einem zur Reduktion eines Amids zu einem Amin fähigen Reagens zu einer Verbindung der Formel

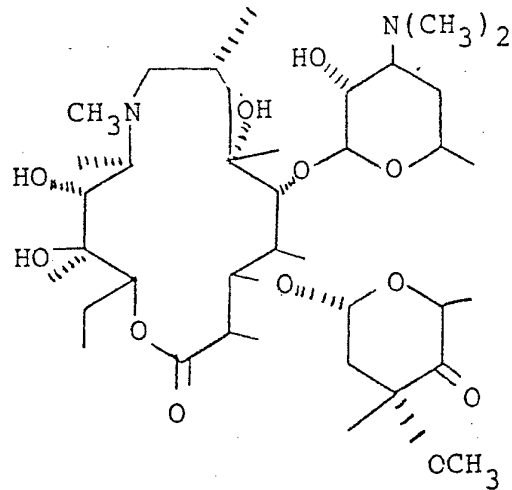


reduziert wird, wenn gewünscht, anschließend gefolgt von einer oder beiden der folgenden Umwandlungen:

(i) Anhängen einer Schutzgruppe an R^2 oder R^3 , welche immer auch Amino ist, Methylieren am N-9a unter Verwendung eines Überschusses Formaldehyd und Ameisensäure und Entfernen der Schutzgruppe von R^2 oder R^3 und

(ii) Acylierung von R^2 oder R^3 , welches immer auch Amino ist, mit einem aktivierten Derivat einer Säure der Formel $R^5-CO-OH$ oder R^6-SO_2-OH , oder

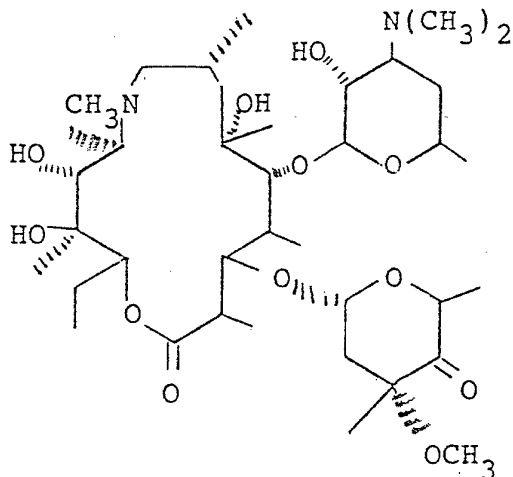
(B) für solche Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist, R^2 Amino, $NH-CO-R^5$ oder $NH-SO_2-R^6$ ist und R^3 Wasserstoff ist, Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einem Überschuß Hydroxylamin-Hydrochlorid, gefolgt von einer Reduktion mit gasförmigem Wasserstoff über einem Raney-Nickelkatalysator,

wenn gewünscht, darauf gefolgt von einer Acylierung mit einem aktivierten Derivat einer Säure der Formel $R^5-CO-OH$ oder R^6-SO_2-OH oder

(C) für solche Verbindungen der Formel III, worin R^1 Methyl ist, R^2 Wasserstoff und R^3 Amino, $NH-CO-R^5$ oder $NH-SO_2-R^6$ ist, Umsetzen einer Verbindung der Formel



mit einem Überschuß Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid,

wenn gewünscht, darauf gefolgt von einer Acylierung mit einem aktivierten Derivat einer Säure der Formel R^5 -CO-OH oder R^6 -SO₂-OH.

2. Verfahren nach Punkt 1, worin R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff oder Amino sind.

3. Verfahren nach Punkt 1(A), worin R^2 und R^3 jeweils Wasserstoff oder Amino sind, gekennzeichnet dadurch, daß das zur Reduktion eines Amids zu einem Amin fähige Reagens Natriumborhydrid ist.

4. Verfahren nach Punkt 3, worin R^1 Wasserstoff ist und die Reduktion mit Natriumborhydrid in einem Niederalkanol-Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 30°C durchgeführt wird.

5. Verfahren nach Punkt 3, worin R^1 Methyl ist und die Reduktion mit Natriumborhydrid in einem Niederalkanol-Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 bis 30°C durchgeführt wird, gefolgt vom Anhängen der Benzyloxycarbonyl- oder 4-Nitrobenzyloxycarbonyl-Schutzgruppe an R^2 oder R^3 , welches immer auch Amino ist, Methylieren am N-9a und Entfernen der Schutzgruppe durch Hydrogenolyse.

6. Verfahren nach Punkt 1(B), worin R^2 Amino ist, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in Methanollösung bei Raumtemperatur durchgeführt wird, gefolgt von einer Behandlung mit Wasserstoff bei Raumtemperatur über einem Raney-Nickelkatalysator in einem Niederalkanol-Lösungsmittel bei einem Druck im Bereich von 1 bis 10 bar (1 bis 10 kg/cm²).

7. Verfahren nach Punkt 1(C), worin R³ Amino ist, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung mit einem Überschuß Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid in einem Niederalkanol-Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt wird.