ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 31.12.91

(32) 06.03.81

(31) 81/592

(33) YU

(40) 13.1.93

(21) 4189-91.P

(13) A3

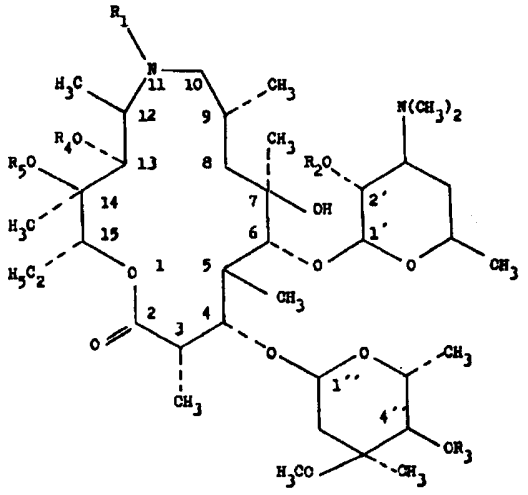
(51) C 07 H 17/08

(71) Sour Pliva farmaceutska, kemijska prehrambena ikozmeticka industrija, n.sol.o.,Zagreb, YU;

(72) Kobrehel Gabrijela, Zagreb, YU;
Djokic Slobodan, Zagreb, YU;

(54) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A a deriváty této sloučeniny

(57) 11-Methyl-11-aza-4-O-cladinosyl-6-O-desosaminyl 15-ethyl-7,13,14-trihydroxy-3,5,7,9,12,14 hexamethyloxacyklopentadekan-2-on a deriváty této sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená methyl, a R_2, R_3, R_4 a R_5, které mohou být stejné nebo rozdílné, představují atomy vodíku nebo C_{1-3} alkanoylovou skupinu nebo R_4 a R_5 společně tvoří skupinu vzorce II, přičemž,jestliže přinejmenším jeden ze R_3 a R_4 představují C_{1-3} alkanoyl, potom R_2 je jiný než vodík. Uvedenými deriváty jsou například 13,14-karbonát nebo C_{1-3} alkanoylové deriváty. Uvedené sloučeniny projevují antibakteriální účinek.



I.



II.

N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A a deriváty této sloučeniny.

Oblast techniky

Vynález se týká nových sloučenin typu erythromycinu A, konkrétně 11-methyl-11-aza-4-O-cladinosyl-6-O-desosaminyl-15-ethyl-7,13,14-trihydroxy-3,5,7,9,12,14-hexamethyloxacyklopentadekan-2-onu, a derivátů odvozených od této sloučeniny, a rovněž tak i způsobu přípravy a použití těchto nových sloučenin na bázi erythromycinu A ke kontrolování některých druhů bakterií.

Dosavadní stav techniky

Podle dosavadního stavu techniky je známo, že amoniak, primární aminy a sekundární aminy je možno redukčně alkylovat za pomoci aldehydů a ketonů, přičemž se připraví terciární aminy (viz Org. Reactions 4, 174-225, 1948 ; Org. Reactions 5, 301, 1949 ; J. Org. Chem. 37, 1673, 1972 ; Synthesis 55, 1974).

Rovněž je z dosavadního stavutechniky známo, že methylace primárních a sekundárních aminů se nejčastěji provádí metodou podle Eschweila a Clarka, konkrétně je možno uvést reakcí aminu s formaldehydem v přítomnosti kyseliny mravenčí (viz. Ber. 38, 880-882 , 1905 ; J. Amer. Chem. Soc. 55, 4571-4587, 1933 ; The Acydic Aliphatic Tertiary Amines, str. 44-52 , The Macmillan Company, New York, 1965).

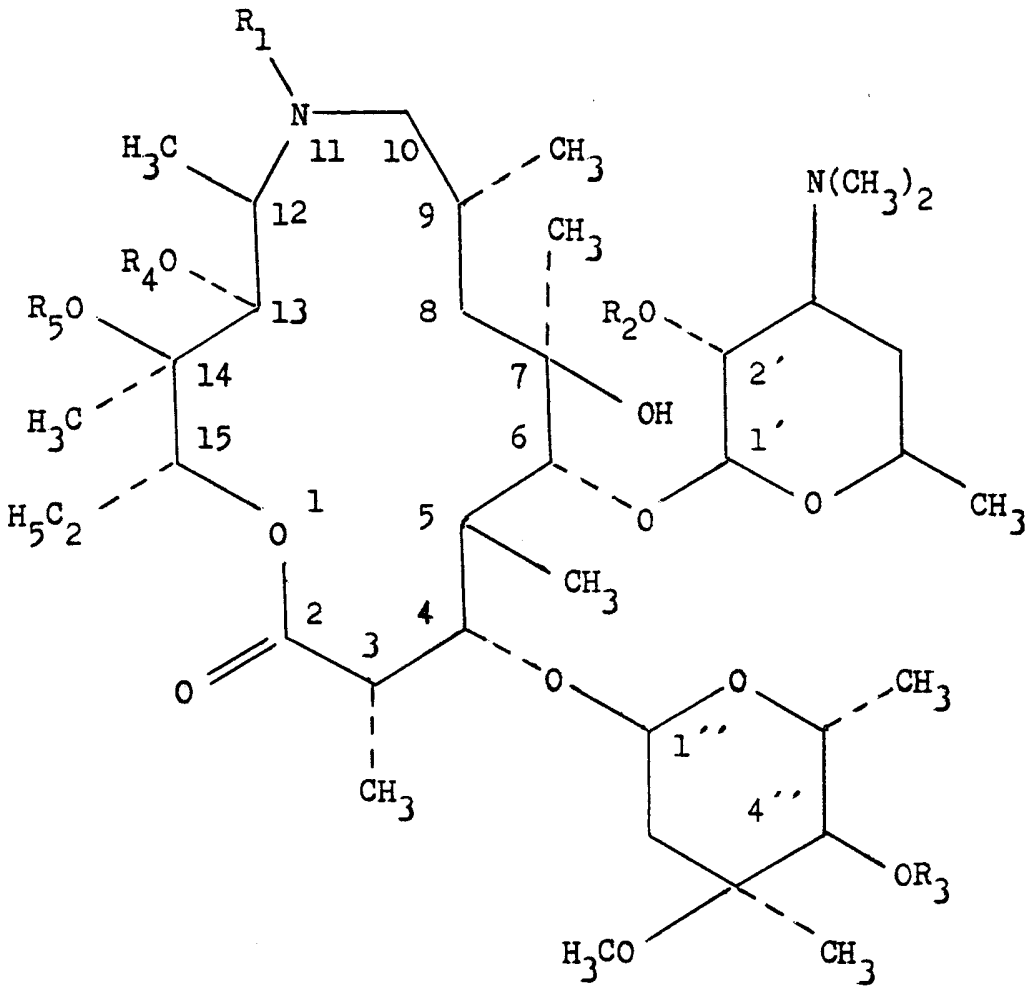
Dále je podle dosavadního stavu techniky známo, že Beckmannův přesmyk oximu erythromycinu A, po kterém následuje redukce takto získaného reakčního produktu, vede k přípravě 15-ti členných semisyntetických antibiotik

ze skupiny erythromycinů, konkrétně k přípravě 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A (viz DOS patent č. 30 12 533) .

Z dosavadního stavu techniky je rovněž známo, že při reakci erythromycinu A s ethylenkarbonátem vzniká 11,12-cyklický karbonát erythromycinu A , který patří k těm vzácným erythromycinovým derivátům, které projevují lepší antibakteriální účinnost než výchozí antibiotikum (viz patent Spojených států amerických č. 3 417 077 ; Rocz. Chem. 46, 2212-2217 , 1972) .

Podstata vynálezu

Podstatou uvedeného vynálezu jsou nové sloučeniny typu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A, t. zn. 11-methyl-11-aza-4-O-cladinosyl-6-O-desosaminyl-15-ethyl-7,13,14-trihydroxy-3,5,7,9,12,14-hexamethyl-oxacyklopentadekan-2-onu, a deriváty odvozené od této sloučeniny, které je možno charakterizovat následujícím obecným vzorcem I :



(I)

ve kterém znamená :

R_1 methylovou skupinu, přičemž

R_2 , R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být stejná nebo rozdílné, znamenají atomy vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo R_4 a R_5 mohou společně tvořit skupinu $\geq C = O$,

přičemž tyto sloučeniny projevují antibakteriální účinnost. V případě, že přinejmenším jeden ze substituentů R_3 a R_4 znamená alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, potom R_2 má jiný význam než atom vodíku.

Podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A výše uvedeného obecného vzorce I , ve kterém znamená R_1 methylovou skupinu, přičemž R_2 , R_3 , R_4 a R_5 znamenají atomy vodíku, je možno připravit reakcí 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A výše uvedeného obecného vzorce I , ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 jsou stejné a znamenají atom vodíku, s formaldehydem v přítomnosti kyseliny mravenčí.

Tato výše uvedená methylace 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A se nejvýhodněji provádí s 1 až 3 molárním přebytkem formaldehydu a kyseliny mravenčí ve vhodném rozpouštědle, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu v halogenovaném uhlovodíku, jako je například chloroform nebo chlorid uhličitý. Tato reakce se dokončí v intervalu 2 až 8 hodin, přičemž se provádí při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem. Takto získaný reakční produkt se isoluje běžným způsobem, nejvýhodněji ochlazením na teplotu okolí, přičemž potom se přidá voda, upraví se hodnota pH na asi 5,0 přídavkem 2N kyseliny chlorovodíkové, potom se oddělí rozpouštědlo a potom se extrahuje vodná vrstva stejným uvedeným rozpouštědlem, přičemž potom následuje úprava hodnoty pH na asi 7,5 přídavkem hydroxidu sodného o koncentraci 20 % hmot./hmot. Takto získané spojené organické extrakty se potom suší za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3 a potom se provede odpaření za sníženého tlaku a tímto způsobem se získá chromatograficky čistý N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro-erythromycin A (eluování se provádí pomocí směsi dimethylformamidu a methanolu v poměru 3 : 1) .

Podle uvedeného vynálezu bylo rovněž zjištěno, že reakcí výše uvedeného N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A s 1 až 6 molárním přebytkem ethylenkarbonátu v přítomnosti alkalického činidla, jako

je například uhličitan draselný K_2CO_3 , ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, jako je například benzen nebo ethylester kyseliny octové, při teplotě pohybující se v rozmezí od asi 60 °C do asi 80 °C , během intervalu 1 až 8 hodin, se připraví 13,14-cyklický karbonát N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinu A . Tento produkt je potom možno isolovat běžným způsobem, nejvýhodněji promýváním takto získaného organického roztoku vodou a potom sušením za pomoci chloridu vápenatého $CaCl_2$.

Reakcí výše uvedeného N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A a jeho 13,14-cyklických karbonátů s anhydridy karboxylových kyselin obecného vzorce II

$$R_6 - O - R_7 \qquad (II)$$

ve kterém R_6 a R_7 odpovídají významům R_2 resp. R_3 nebo R_4 resp. R_5 , s tou podmínkou, že znamenají alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, se připraví odpovídající acylové deriváty obecného vzorce I , ve kterém R_1 znamená methylovou skupinu R_2 znamená alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, R_3 představuje atom vodíku nebo alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku , R_4 znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, nebo R_4 a R_5 společně představují skupinu $>C=O$, přičemž R_5 znamená atom vodíku nebo společně s R_4 znamenají skupinu $>C=O$. Tato reakce se provádí v pyridinu při přibližně teplotě okolí až asi 80 °C . Při zahřívání je možno použít atmosféry dusíku. Takto získaný produkt je možno isolovat běžnými extrakčními postupy (viz J. Med. Chem. 15, 631, 1972) .

Tyto nové sloučeniny podle uvedeného vynálezu

byly testovány in vitro na řadě testovaných mikroorganismů. Získané výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách č. 1 a 2 , přičemž účinek těchto sloučenin je vyjádřen pomocí minimální inhibiční koncentrace (MIC) v porovnání s výchozím 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinem A . Antibakteriální účinnost těchto nových sloučenin podle uvedeného vynálezu v podstatě odpovídá účinnosti kontrolní látky, ovšem N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A a deriváty odvozené od této sloučeniny projevují značně lepší účinek na některé testované mikroorganizmy v porovnání s výchozím 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycinem A .

T a b u l k a 1

Testované kmeny	Minimální inhibiční koncentrace Výsledky vyjádřené v mikrogramech/ml Standard	1	2	3	5	6^{+}
Streptococcus faecalis ATCC 8043	0,05	0,01	0,1	0,5	0,05	0,1
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0,5	0,5	0,5	2,5	0,05	0,1
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	0,5	0,5	0,5	0,5	0,1	0,5
Micrococcus flavus ATCC 10240	0,05	0,01	0,5	0,1	0,05	0,5
Sarcina lutea ATCC 9341	0,05	0,05	0,1	0,1	0,05	0,05
Bacillus cereus var. myccides ATCC 11778	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,5	0,1	0,1	2,5	0,5	0,1

Tabulka 1 : Poznámky

Standard : 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

1 = N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

2 = 2′-acetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

3 = 2′,4′′-diacetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

5 = 2′-propionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

6 = 2′,4′′-dipropionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A

+arabské číslice odpovídají označení příkladů

(sloučenina podle příkladu 4 neprojevovala žádnou uspokojivou účinnost v tomto uváděném testu) .

T a b u l k a 2

Testované kmeny	Minimální inhibiční koncentrace (MIC) Výsledky vyjádřené v mikrogramech/ml 7	8	9	10	11 +
Strepcoccus faecalis ATCC 8043	0,05	0,05	0,5	0,1	0,1
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0,5	0,5	2,5	0,5	2,5
Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	0,1	0,1	2,5	0,5	2,5
Micrococcus flavus ATCC 10240	0,1	0,1	1,0	0,5	0,5
Sarcina lutea ATCC 9341	0,1	0,05	0,1	0,05	0,05
Bacillus cereus var. mycoides ATCC 11778	0,1	0,1	2,5	0,5	1,0
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,1	0,1	2,5	1,0	1,0

Tabulka 2

Poznámky :

7 = N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A ve formě 13,14-cyklického karbonátu

8 = 2′-acetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A ve formě 13,14-cyklického karbonátu

9 = 2′,4′′-diacetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A ve formě 13,14-cyklického karbonátu

10 = 2′-propionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A ve formě 13,14-cyklického karbonátu

11 = 2′, 4′′-dipropionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A ve formě 13,14-cyklického karbonátu

+ arabské číslice odpovídají označení příkladů .

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu a jejich postup přípravy budou v dalším ilustrovány s pomocí následujících konkrétních příkladů provedení, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah uvedeného vynálezu.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,54 gramu (což odpovídá 0,000722 molu) 11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech trichlormethanu $CHCl_3$, přidáno za míchání 0,0589 mililitru (což odpovídá 0,000741 molu) formaldehydu (koncentrace přibližně 35 % hmot./hmot.) a 0,0283 gramu (což odpovídá 0,000735 molu) kyseliny mravenčí (koncentrace přibližně 98 až 100 % hmot./hmot.). Tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 8 hodin při zahřívání pod zpětným chladičem, přičemž potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu okolí, přičemž potom bylo přidáno 15 mililitrů vody (pH 5,8) . Hodnota pH této reakční směsi byla potom upravena na 5,0 pomocí 2 N kyseliny chlorovodíkové, přičemž potom byla chloroformová vrstva oddělena. K vodné části bylo přidáno 15 mililitrů trichlormethanu $CHCl_3$, přičemž hodnota pH této reakční suspenze byla upravena na 7,5 za pomoci hydroxidu sodného o koncentraci 20 % hmot./hmot., takto vzniklé vrstvy byly odděleny a v následující fázi byla vodná vrstva extrahována třikrát 15 mililitry trichlormethanu $CHCl_3$. Takto získané spojené chloroformové extrakty, které měly hodnotu pH 7,5 , byly potom sušena za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3

a potom bylo provedeno odpaření za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 0,45 gramu (výtěžek 82,4 %) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Teplota tání : 113 - 115 °C ;

$[\alpha]_D^{20}$ = -37,0 (1% v $CHCl_3$) ;

M^{30} = 748 .

P ř í k l a d 2

Postup přípravy 2'-acetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro-erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 1,5 gramu (což odpovídá 0,002 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 40 mililitrech pyridinu, přidáno 5 mililitrů (což odpovídá 0,053 molu) anhydridu kyseliny octové, přičemž tato reakční směs byla potom udržována po dobu 90 minut při teplotě okolí. Průběh reakce byl potom zastaven přídavkem přibližně 50 cm^3 ledu a 30 mililitrů trichlormethanu $CHCl_3$, přičemž potom byla hodnota pH této reakční směsi upravena na 8,3 za pomoci hydroxidu sodného o koncentraci 20 % hmot./hmot. Chloroformová vrstva byla potom oddělena a vodná vrstva byla potom dvakrát reextrahována 30 mililitry trichlormethanu $CHCl_3$. Tímto způsobem byly získány chloroformové extrakty, které byly spojeny a tento spojený podíl chloroformových extraktů byl potom promyt vodou (dva podíly po 50 mililitrech), přičemž potom byl tento chloroformový podíl sušen za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3 a potom byl odpařen za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,5 gramu (výtěžek 94,6 %) surového 2'-acetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A . Teplota tání tohoto produktu byla 110 - 113 °C . Ještě před analyzováním byl tento

produkt vyčištěn v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1 . Tento chromatograficky čistý produkt (chloroform : methanol = 7 : 3) měl následující fyzikální charakteristiky :

Teplota tání : 118 - 124 °C ;

IR ($CHCl_3$) : 1745 cm^{-1} (C=O ester) , 1730 cm^{-1} (C=O lakton) a 1240 cm^{-1} (-C-O-acetát) ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : 3,33 (3H) s , 2,26 (3H)s , 2,25 (6H)s , 1,99 (3H)s ppm .

P ř í k l a d 3

Postup přípravy 2´,4´´-diacetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo přidáno k roztoku, který obsahoval 1,5 gramu (což odpovídá 0,002 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 40 mililitrech pyridinu, 10 mililitrů (což odpovídá 0,106 molu) acetanhydridu, přičemž tato reakční směs byla potom udržována po dobu 7 dní při teplotě okolí. Tato reakce byla potom zastavena přídavkem přibližně 50 cm^3 ledu, přičemž potom byl takto získaný produkt isolován stejným způsobem, jako je uvedeno v příkladu 2 . Takto získaný surový 2´,4´´-diacetát (v množství 1,52 gramu, což odpovídá výtěžku 89,9 %) byl rozpuštěn při zahřívání v n-hexanu, přičemž nerozpustný podíl byl zfiltrován a získaný filtrát byl ponechán krystalizovat na ledové lázni. Tímto způsobem byl získán analyticky čistý diacetát .

Teplota tání 98 - 102 °C ;

IR ($CHCl_3$) : 1745 cm^{-1} (C=O ester) , 1730 cm^{-1} (C=O lakton) a 1240 cm^{-1} (-C-O-acetát) ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : 3,26 (3H)s , 2,23 (6H)s , 2,10 (3H)s , 2,06 (3H)s , 1,98 (3H)s ppm .

P ř í k l a d 4

Postup přípravy 2′,4′′-13-triacetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 1,5 gramu (což odpovídá 0,002 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 10 mililitrů (což odpovídá 0,106 molu) acetanhydridu a tato reakční směs byla promíchávána pod proudem dusíku po dobu 36 hodin při současném zahřívání na teplotu v rozmezí od 60 °C do 80 °C . Tato reakce byla potom zastavena přídavkem přibližně 100 mililitrů ledu a takto získaný produkt byl potom isolován extrahováním chloroformem (čtyři podíly po 30 mililitrech) při pH 8,5 . Získané chloroformové extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt hydrogenuhličitanem sodným o koncentraci 5 % hmot./hmot. (dva podíly po 50 mililitrech) a potom bylo provedeno sušení za pomoci uhličitanu draselného K_2CO_3 . Po odpaření chloroformu byla zbytková sraženina sušena benzenem, přičemž potom byl tento produkt sušen chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a methanolu v poměru 9 : 1 . Tímto shora uvedeným způsobem bylo získáno 0,89 gramu (což odpovídá výtěžku 51 %) analyticky čistého triacetátu.

Teplota tání : 126 - 130 °C ;

IR ($CHCl_3$) : 1738 cm^{-1} (C=O ester, lakton) , 1245 cm^{-1} (-C-O-acetát) ;

^1H NMR ($CDCl_3$) : 3,28 (3H)s, 2,29 (6H)s , 2,13 (3H)s , 2,20 (3H)s , 2,03 (3H)s .

P ř í k l a d 5

Postup přípravy 2′-propionyl-N-methyl-11-aza-10-dihydro

erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,7 gramu (což odpovídá 0,00094 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 6 mililitrů (což odpovídá 0,046 molu) anhydridu kyseliny propionové a tato reakční směs byla potom udržována po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Tato reakce byla potom zastavena přídavkem ledu a takto získaný produkt byl potom isolován extrakcí chloroformem při pH 8,6 , což bylo provedeno stejným způsobem jako v příkladu 2 . Takto získaný surový 2´-monopropionát (v množství 0,73 gramu, což odpovídá výtěžku 97,3 %) byl potom suspendován v eteru, přičemž nerozpuštěná sraženina byla odfiltrována a opakovaně byla rozpuštěna ve 40 mililitrech dichlormethanu CH_2Cl_2 , přičemž dichlormethanový roztok byl potom odpařen za sníženého tlaku na jednu třetinu původního objemu, v důsledku čehož došlo k vykrystalování analyticky čistého 2´-propionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .
Teplota tání : 164 - 166 °C ;
IR ($CHCl_3$) : 1730 cm^{-1} (C=O ester a lakton), 1180 cm^{-1} (-C-O-propionát).

P ř í k l a d 6

Postup přípravy 2´,4´´-dipropionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,7 gramu (což odpovídá 0,00094 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 20 mililitrů anhydridu kyselinypropionové (což odpovídá 0,155 molu) a

takto připravená reakční směs byla potom udržována po dobu 7 dní při teplotě okolí. Potom byla tato reakce zastavena přídavkem ledu a získaný produkt byl isolován stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 2 . Výtěžek byl podle tohoto provedení 0,72 gramu (což odpovídá 89,4 %) . Tento produkt byl potom zpracováván chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a methanolu v poměru 7 : 3 , přičemž tímto způsobem byl získán analyticky čistý produkt.
Teplota tání : 80 - 83 °C .

P ř í k l a d 7

Postup přípravy 13,14-cyklického karbonátu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu byl k roztoku, který obsahoval 1,5 gramu (což odpovídá 0,002 molu) N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 30 mililitrech suchého benzenu, přidán za míchání 1 gram (což odpovídá 0,007 molu) uhličitanu draselného K_2CO_3 a 1 gram (což odpovídá 0,011 molu ethylenkarbonátu. Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při zahřívání pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, přičemž potom byla takto získaná reakční směs ochlazena na teplotu okolí, tento benzenový roztok byl potom promyt vodou (ve formě tří podílů po 30 mililitrech) a potom byl sušen za pomoci chloridu vápenatého $CaCl_2$. Po odpaření benzenu bylo získáno 1,37 gramu (což odpovídá výtěžku 88,38 %) surového N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve formě 13,14-cyklického karbonátu, který byl ještě před analyzováním vyčištěn chromatografickým způsobem v koloně naplněné silikagelem, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi chloroformu a methanolu v

poměru 7 : 3 .
Teplota tání : 115 - 119 °C ;
$[\alpha]_D^{20}$ = -31° (roztok o koncentraci 1 % hmot./hmot. ve trichlormethanu $CHCl_3$) ;
IR ($CHCl_3$) : 1805 cm^{-1} (C=O karbonát) a 1740 cm^{-1} (C=O lakton) .

P ř í k l ad 8

Postup přípravy 13,14-cyklického karbonátu 2'-acetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 1 gram (což odpovídá 0,0013 molu) 13,14-cyklického karbonátu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 5 mililitrů (což odpovídá 0,053 molu) acetanhydridu a takto připravená reakční směs byla potom udržována po dobu 45 minut při teplotě okolí. Potom byla reakce zastavena přídavkem ledu a získaný reakční produkt byl izolován extrakcí chloroformem při hodnotě pH 8,8 , což bylo provedeno stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 2 . Potom byl použitý chloroform odpařen a vzniklý pryskyřicovitý zbytek byl rozpuštěn v malém množství eteru a potom byl tento podíl zfiltrován. Potom byl přidán n-hexan a reakční směs byla ochlazena na ledové lázni, čímž bylo dosaženo krystalizace 2'-monoacetátu.
Výtěžek : 0,64 gramu (60,7 %) ;
Teplcta tání : 153 - 158 °C ;
IR ($CHCl_3$) : 1805 cm^{-1} (C=O karbonát) , 1740 cm^{-1} (C=O ester, lakton), 1240 cm^{-1} (C-O-acetát);
^1H NMR ($CDCl_3$) : 3,3 (3H)s , 2,28 (6H)s , 2,21 (3H) s a 2,05 (3H)s ppm .

P ř í k l a d 9

Postup přípravy 13,14-cyklického karbonátu 2',4''-diacetyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,7 gramu (což odpovídá 0,0009 molu) 13,14-cyklického karbonátu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 5 mililitrů (což odpovídá 0,053 molu) acetanhydridu, přičemž takto získaná reakční směs byla potom udržována po dobu 72 hodin při teplotě okolí. Potom byla tato reakce zastavena přídavkem ledu a takto získaný produkt byl potom izolován extrakcí chloroformem při hodnotě pH 8,4 , což bylo provedeno stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 2 . Po odpaření rozpouštědla a po usušení tohoto podílu takto získaného produktu benzenem vznikl pryskyřicovitý zbytek, který byl potom suspendován v 10 mililitrech eteru, což bylo provedeno za chlazení a promíchávání. Takto získaný nerozpustný 2',4''-diacetát byl zfiltrován a potom byl opakovaně promýván chladným eterem .

Výtěžek : 0,4 gramu (51,7 %) ;
Teplota tání : 150 - 154 °C ;
^{1}H NMR ($CDCl_3$) : 3,31 (3H)s , 2,3 (6H)s , 2,2 (3H)s , 2,1 (3H)s a 2,04 (3H)s ppm .

P ř í k l a d 10

Postup přípravy 13,14-cyklického karbonátu 2'-propionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,7 gramu (což odpovídá 0,0009 molu) 13,14-cyklického karbonátu N-methyl-11-aza-10-deoxo-

10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 10 mililitrů (což odpovídá 0,078 molu) anhydridu kyseliny propionové a takto připravená reakční směs byla potom udržována po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Potom byl izolován surový 2'-monopropionát, což bylo provedeno stejným způsobem jako je to uvedeno v příkladu 2 . V dalším postupu byl odpařen použitý chloroform, čímž vznikl olejový zbytek, který byl potom přečištěn krystalizací z eteru a n-hexanu.

Výtěžek : 0,44 gramu (58,6 %) ;
Teplota tání : 152 - 154 °C ;
IR ($CHCl_3$) : 1805 cm^{-1} (C=O karbonát) , 1740 cm^{-1} (C=O ester, lakton) a 1180 cm^{-1} (C-O-propionát) .

P ř í k l a d 11

Postup přípravy 13,14-cyklického karbonátu 2',4''-dipropionyl-N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A .

Při provádění postupu podle tohoto příkladu bylo k roztoku, který obsahoval 0,75 gramu (což odpovídá 0,00097 molu) 13,14-cyklického karbonátu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A ve 20 mililitrech pyridinu, přidáno 20 mililitrů (což odpovídá 0,155 molu) anhydridu kyseliny propionové, přičemž takto připravená reakční směs byla potom udržována po dobu 72 hodin při teplotě okolí. Potom byla tato reakce zastavena přídavkem ledu a takto vzniklý produkt byl potom izolován stejným způsobem jako je to uvedeno v postupu podle příkladu 2 . Použitý chloroform byl potom odpařen a získaný produkt ve formě zbytku byl potom suspendován za současného chlazení v suchém eteru a potom byla takto vytvořená směs zfiltrována a produkt byl přečištěn chromatografickým způsobem (benzen : chloroform : methanol = 40 : 55 : 5 ; atmosféra amoniaku) , přičemž tímto postupem byl získán chroma-

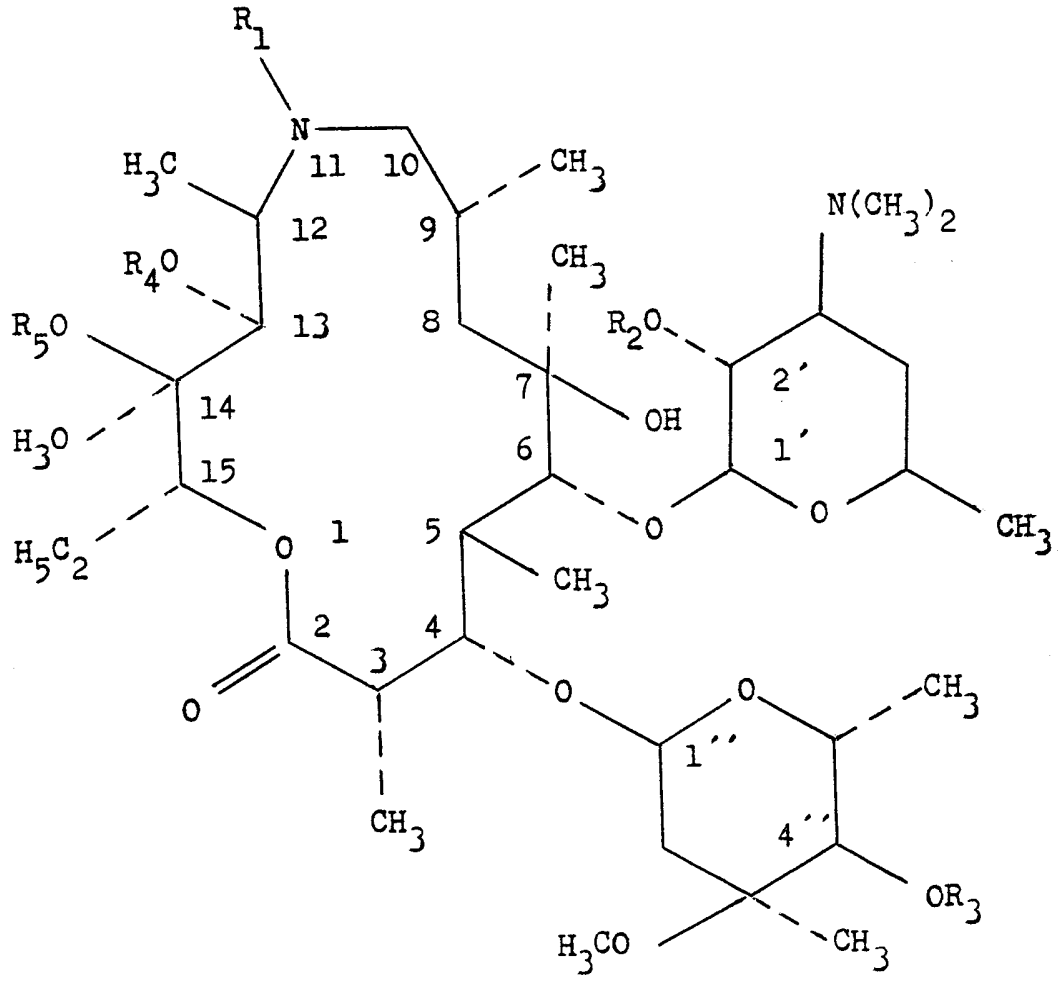
tograficky čistý 2′,4′′-dipropionát .
Teplota tání : 207 - 208 °C ;
Výtěžek : 0,54 gramu (62,9 %) ;
IR ($CHCl_3$) : 1805 cm^{-1} (C=O karbonát) , 1740 cm^{-1}
(C=O ester , lakton) a 1180 cm^{-1} (propionát).

Průmyslová využitelnost

Nové sloučeniny typu N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycinu A a deriváty odvozené od této sloučeniny projevují velice dobrou antibakteriální účinnost proti některým druhům mikroorganizmů a je možno jich tudíž použít ke kontrolování těchto druhů mikroorganizmů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydro erythromycin A a deriváty odvozené od této sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém znamená :

R_1 methylovou skupinu, přičemž

R_2 , R_3 , R_4 a R_5 , které mohou být stejné nebo

rozdílné, představují atomy vodíku, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo R_4 a R_5 společně tvoří skupinu $>C=O$,

přičemž jestliže přinejmenším jeden ze substituentů R_3 a R_4 představují alkanoylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, potom R_2 je jiný než atom vodíku.

Zastupuje :
JUDr. Pavel Zelený