



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 320704

(13) B1

(51) Int Cl.

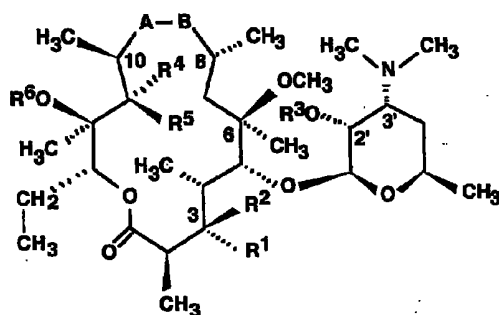
C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20015068	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.19 PCT/HR00/00009
(22)	Inng.dag	2001.10.18	(85)	Videreføringsdag	2001.10.18
(24)	Løpedag	2000.04.19	(30)	Prioritet	1999.04.20, HR, 990116
(41)	Alm.tilgj	2001.12.13			
(45)	Meddelt	2006.01.16			
(73)	Innehaver	PLIVA Farmaceutska Industrija Dionicko Drustvo, Ulica Grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR			
(72)	Oppfinner	Sulejman Alihodzic, c/o Pliva dd, Ulica grada Vukovara 49, 10 000 Zagreb, HR Stjepan Mutak, Zagreb, HR Gorjana Lazarevski, Zagreb, HR Gabrijela Kobrehel, Zagreb, HR			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Nye 8A- og 9A-15-ringlaktamer, anvendelse og fremgangsmåte for fremstilling derav, samt farmasøytisk preparat.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen angår nye 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av 6-O-metyl-crytromycin A med den generelle formel (I), farmasøytisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer og hydrater derav, hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe og restene R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har betydningen angitt i krav 1.



(I)

Foreliggende oppfinnelse vedrører 8A- og 9A-15-ringlaktamer, anvendelse og fremgangsmåte for fremstilling derav, samt farmasøytisk preparat.

Oppfinnelsen angår følgende nye 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av det makrolide antibiotikum 6-O-metyl-erytromycin A.

5

Kjent teknikk

Erytromycin A er et makrolid antibiotikum, hvis struktur er karakterisert ved en 14-leddet laktonring med C-9 keton og to sukkere, L-cladinose og D-desosamin, glykosidisk bundet i C-3 og C-5 stillinger på en aglykon-gruppe i molekylet (McGuire, Antibiot. Chemother. 1952; 2:281). Ved en oksimering av C-9 keton med hydroksylamin-hydroklorid, ved Beckmann-omleiring av det oppnådde 9(E)-oksim og ved en reduksjon av den dannede 6,9-iminoeter blir det oppnådd 9-deokso-9a-aza-9a-homoerytromycin A, det første semisyntetiske makrolid med en 15-leddet azalaktonring (Kobrehel G. et al., US 4,328,334, 5/1982). Ved hjelp av en reduktiv metylering av 9a-aminogruppen, ble azitromycin, en prototype på en ny klasse av 9a-azalid-antibiotika syntetisert (Kobrehel G. et al., BE 892 357, 7/1982). I tillegg til å ha et bredt antimikrobielt spektrum omfattende også Gram-negative bakterier, er azitromycin også karakterisert ved en lang biologisk halveringstid, en spesifikk transportmekanisme til anvendelsesstedet og kort terapitid. Azitromycin penetrerer lett og akkumulerer inne i humane fagocytceller, hvilket resulterer i forbedret aktivitet mot intracellulære patogene mikroorganismer av klassene *Legionella*, *Chlamydia* og *Helicobacter*.

Det er også kjent at ved O-metylering av C-6 hydroksylgruppen blir claritromycin (6-O-metyl-erytromycin A) oppnådd (Morimoto S. et al., J. Antibiotics 1984, 37, 187). I forhold til Erytromycin A, er claritromycin meget mer stabil i surt medium og viser forbedret in vitro aktivitet mot Gram-positive bakteriestammer (Kirst H. A. et al., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419).

Ved nyere forskning på 14-leddede makrolider, er en ny type av makrolid-antibiotika, ketolider, oppdaget, hvis struktur er karakterisert ved en 3-ketogruppe istedenfor et nøytralt sukker, L-cladinose (Agouridas C. et al., EP 596802 A1 5/1994; Le Martret O., FR 2697524 A1 5/94). Ketolider viser betydelig forbedret in vitro aktivitet mot MLS- (makrolid, lincosamid og streptogramin B) fremkalte

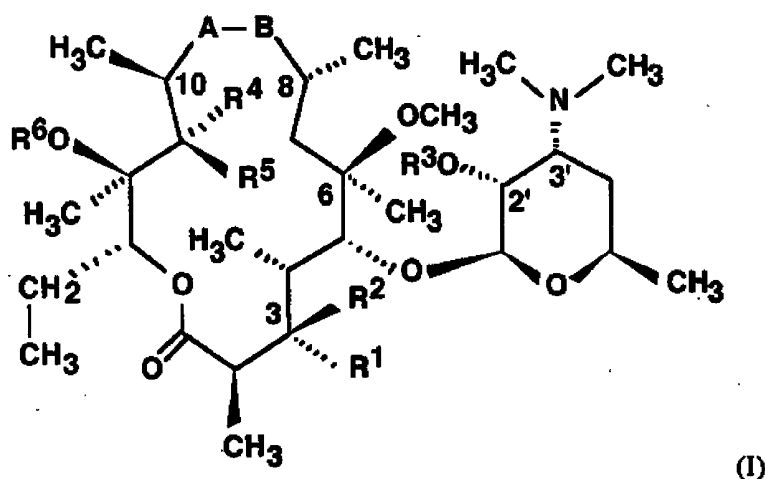
resistente organismer (Jamjian C., Antimicrob. Agents Chemother., 1997, 41, 485).

Det er også beskrevet at ved Beckmann omleiring av 6-O-metyl-erytromycin A 9(E)- og 9(Z)-oksimer, hydrolyse av cladinose i de oppnådde 8a- og 9a-laktamer, beskyttelse av 2'-hydroksylgruppen i desosamin, en acyleringsreaksjon, en oksydasjon av 3-hydroksylgruppen og avbeskyttelse, blir det oppnådd 15-leddede 8a- og 9a-ketolider av klassen av 6-O-metyl-erytromycin A (Lazarevski G. et al., PCT/HR99/00004, 4/99).

I henhold til kjent og etablert tidligere teknikk har nye, 15-leddede 8a- og 9a-laktamer av klassen 6-O-metyl-erytromycin A, som er gjenstand for foreliggende oppfinnelse, deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter med organiske eller uorganiske syrer, deres hydrater, metoder og mellomprodukter for deres fremstilling og metoder for fremstilling av dem og anvendelse av dem som farmasøytiske preparater, hittil ikke vært beskrevet. Gjenstand for foreliggende oppfinnelse er fremstilling av 11,12-substituerte derivater av 6-O-metyl-erytromycin A 8a- og 9a-laktamer og deres 3-hydroksy- og 3-keto-derivater. En ytterligere gjenstand for foreliggende oppfinnelse er 3-acyl-derivater av 6-O-metyl-erytromycin A 8a- og 9a-laktamer og 3-acyl-derivater av 11,12-substituerte 6-O-metyl-erytromycin A 8a- og 9a-laktamer. Nye 15-leddede 8a- og 9a-laktamer ifølge foreliggende oppfinnelse er potensielle antibiotika for behandling av Gram-positive og Gram-negative mottagelige resistente stammer.

Beskrivelse av teknisk problem med eksempler

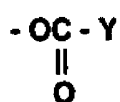
Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av 6-O-metyl-erytromycin A, kjennetegnet ved den generelle formel (I)



(I)

deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer og deres hydrater, hvor

- 5 A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, eller
 A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe,
 R¹ betyr en OH-gruppe,
 eller R¹ betyr en gruppe med formel (III),



(III)

10

hvor

- Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett
 innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er
 1-10, med eller uten innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet
 15 monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S- atomer,
 som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen,
 OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂,
 C₁-C₃ alkyl, eller

R¹ sammen med R² betyr keton,

R^2 betyr hydrogen eller sammen med R^1 betyr keton, med den forutsetningen at når R^1 betyr en OH-gruppe eller R^1 og R^2 sammen betyr keton, er R^5 ikke OH og R^6 er ikke hydrogen;

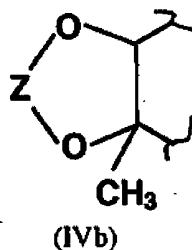
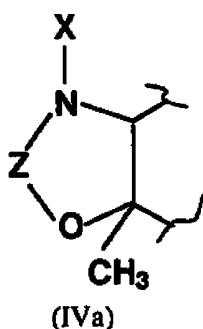
R^3 betyr hydrogen eller en C_1 - C_4 alkanoylgruppe,

5 R^4 betyr hydrogen eller sammen med R^5 betyr keton,

R^5 betyr OH, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl, $O(CH_2)_nAr$ eller $S(CH_2)_nAr$, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor eller sammen med R^4 betyr keton,

R^6 betyr hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, en C_1 - C_6 alkylgruppe med minst ett
10 innført O-, N- eller S-atom eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor, eller

R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV)



15

hvor

Z betyr CH_2 , $C=O$, $C(NH)$, SO, SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og

X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 -
20 C_3 dialkyl eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har de ovenfor angitte betydninger.

Trinn 1:

Det første trinn ved oppfinnelsen omfatter omsetning av 6-O-metyl-9a-aza-
25 9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A, oppnådd i henhold til PCT/HR99/00004, 4/99, med etylenkarbonat i nærvær av uorganiske eller organiske baser, fortrinnsvis kaliumkarbonat, i et reaksjonsinert

løsningsmiddel, fortrinnsvis i etylacetat, hvilket gir tilsvarende 11,12-cykliske karbonater med den generelle formel (I).

Trinn 2:

- 5 11,12-cykliske karbonater oppnådd i Trinn 1 blir underkastet hydrolyse med sterke syrer, fortrinnsvis med 0,25 - 1,5 N saltsyre, i en blanding av vann og lavere alkoholer, fortrinnsvis metanol, etanol eller isopropanol, over 10-30 timer ved romtemperatur, hvilket gir 3-decladinosyl-derivater med den generelle formel (I).

10 Trinn 3:

- 3-decladinosyl-derivater fra Trinn 2 blir underkastet selektiv acylering av hydroksylgruppen i 2'-stilling. Acyleringen blir utført med klorider eller anhydrider av karboksylsyrer med opptil 4 karbonatomer, fortrinnsvis med eddiksyreanhydrid, i nærvær av uorganiske eller organiske baser, med et reaksjonsinert
15 løsningsmiddel ved en temperatur fra 0 - 30°C, hvilket gir 2'-O-acyl-derivater med den generelle formel (I).

- Som egnede baser blir natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin, pyridin, tributylamin, fortrinnsvis natriumhydrogenkarbonat, anvendt. Som et egnet inert løsningsmiddel blir
20 metylenklorid, dikloreten, aceton, pyridin, etylacetat, tetrahydrofuran, fortrinnsvis metylenklorid, anvendt.

Trinn 4:

- 2'-acetyl-derivater fra Trinn 3 blir eventuelt underkastet omsetning med
25 blandede anhydrider av karboksylsyrer med formel Y-COO-R', hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring omfattende 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert
30 eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl og R' er en gruppe som vanligvis anvendes for fremstilling av blandede anhydrider så som en pivaloyl-, p-toluensulfonyl-, isobutoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller

isopropoksykarbonylgruppe, i nærvær av uorganiske eller organiske baser, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved en temperatur fra 0 - 30 °C i 3 - 100 timer, hvilket gir 3-acyl-derivater med den generelle formel (I).

Dette blir deretter underkastet avbeskyttelse med lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I).

Trinn 5:

2'-acetyl-derivater fra Trinn 3 blir eventuelt underkastet oksydasjon av hydroksylgruppen i C-3-stilling av en aglykonring i henhold til en modifisert Moffat-Pfitzner prosess med N,N-dimetylamino-propyl-3-etyl-karbodiimid i nærvær av dimetylsulfoksyd og pyridinium-trifluoracetat som katalysator i et inert, organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved en temperatur fra 10°C til romtemperatur, hvilket gir 3-okso-derivater med den generelle formel (I) og dette blir deretter underkastet avbeskyttelse i lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I).

Trinn 6:

Ved å underkaste 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A oppnådd i henhold til PCT/HR99/00004, 4/99, hydrolyse med sterke syrer som beskrevet i Trinn 2, fulgt av selektiv acylering av 2'-stilling som i Trinn 3 og ved omsetning med blandede anhydrider som i Trinn 4, blir det oppnådd forbindelser med den generelle formel (I).

Trinn 7:

Ved å underkaste 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A oppnådd i henhold til PCT/HR99/00004, 4/99, hydrolyse med sterke syrer som beskrevet i Trinn 2, fulgt av selektiv acylering av 2'-stillingen som i Trinn 3 og ved oksydasjon og avbeskyttelse som i Trinn 5, etter rensning ved lavtrykkskromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av systemet etylacetat-(n-heksan)-dietylamin 10:10:2 og ved påfølgende inndampning av kromatografisk homogene fraksjoner med lavere R_f og

rekromatografi i systemet $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-kons.NH}_4\text{OH}$ 90:9:0,5, blir det oppnådd en forbindelse med den generelle formel (I).

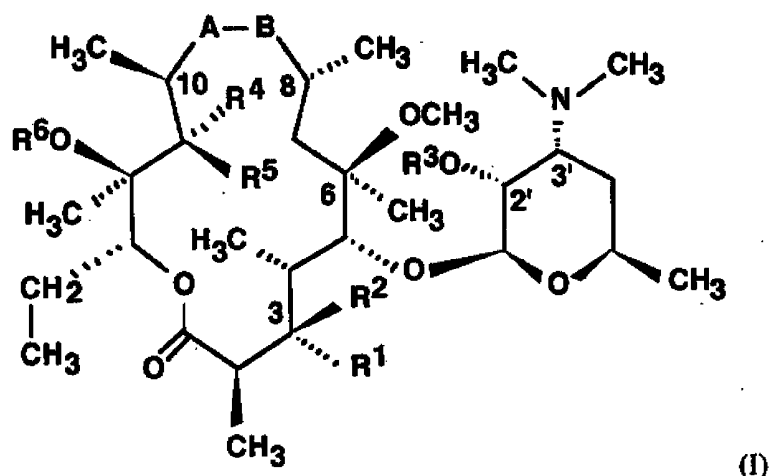
Alternativt kan forbindelser fra Trinn 4 oppnås ved å underkaste forbindelsene fra Trinn 6 omsetning med etylenkarbonat på en måte som
5 beskrevet i Trinn 1.

Alternativt kan forbindelsene fra Trinn 2 oppnås ved å endre sekvensen av reaksjonstrinnene på en slik måte at 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A oppnådd i henhold til PCT/HR99/00004, 4/99, først blir underkastet hydrolyse med sterke syrer som
10 beskrevet i Trinn 2 og deretter omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i Trinn 1.

Alternativt kan forbindelsene i Trinn 5 oppnås på en slik måte at 3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A oppnådd i henhold
15 til PCT/HR99/00004, 4/99, blir underkastet omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i Trinn 1.

Farmasøytisk akseptable addisjonssalter som også er gjenstand for foreliggende oppfinnelse, blir oppnådd ved omsetning av nye forbindelser fra klassen 6-O-metyl-9a-aza-9a-homo- og 6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromyciner
20 A med den generelle formel (I), hvor A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har betydningene ovenfor, med en minst ekvimolar mengde av en egnet tilsvarende uorganisk eller organisk syre så som saltsyre, jodhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, propionsyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre, sitronsyre, stearinsyre, ravsyre, etylravsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluen-
25 sulfonsyre, laurylsulfonsyre og lignende, i et reaksjonsinert løsningsmiddel. Addisjonssalter blir isolert ved filtrering hvis de er uoppløselige i det reaksjonsinerte løsningsmidlet, ved utfelling ved hjelp av et ikke-løsningsmiddel eller ved avdampning av løsningsmidlet, oftest ved lyofilisering.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre fremgangsmåte for fremstilling av
30 nye 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av 6-O-metyl-erytromycin A med den generelle formel (I)



deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer og deres hydrater, hvor

5

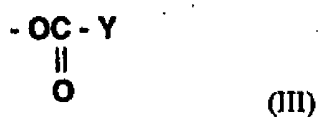
A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, eller

A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe,

R¹ betyr en OH gruppe,

eller R¹ betyr en gruppe med formel (III)

10



hvor

Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1-10, med eller uten innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, eller

20

R¹ sammen med R² betyr keton,

R^2 betyr hydrogen eller sammen med R^1 betyr keton, med den forutsetningen at når R^1 betyr en OH-gruppe eller R^1 og R^2 sammen betyr keton, er R^5 ikke OH og R^6 er ikke hydrogen;

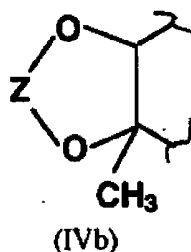
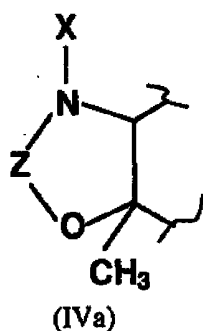
R^3 betyr hydrogen eller en C_1 - C_4 alkanoylgruppe,

5 R^4 betyr hydrogen eller sammen med R^5 betyr keton,

R^5 betyr OH, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl, $O(CH_2)_nAr$ eller $S(CH_2)_nAr$, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor eller sammen med R^4 betyr keton, med det forbehold at når R^5 betyr OH, er R^1 ikke en L-cladinosylgruppe med formel (II),

10 R^6 betyr hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, en C_1 - C_6 alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor, med det forbehold at når R^6 betyr H, er R^1 ikke en L-cladinosylgruppe med formel (II), eller

R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring
15 med formel (IV)



hvor

Z betyr CH_2 , $C=O$, $C(NH)$, SO , SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO ,
20 $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og

X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor, kjennetegnet ved at

A/

25 a) 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe eller A betyr en $C=O$ -gruppe og B samtidig betyr

en NH-gruppe, R^1 betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R^2 , R^3 , R^4 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 betyr en OH-gruppe, blir underkastet omsetning med etylenkarbonat i nærvær av uorganiske eller organiske baser, fortrinnsvis kaliumkarbonat, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, fortrinnsvis i

5 etylacetat, hvilket gir tilsvarende 11,12-cykliske karbonater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R^2 , R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere

10 ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet

b) hydrolyse med sterke syrer, fortrinnsvis med 0,25-1,5 N saltsyre, i en blanding av vann og lavere alkoholer, fortrinnsvis metanol, etanol eller isopropanol, over 10-30 timer ved romtemperatur, hvilket gir 3-decladinosyl-

15 derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en OH-gruppe, R^2 , R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet

20

c) selektiv acylering av en hydroksylgruppe i 2'-stilling med klorider eller anhydrider av karboksylsyrer med opptil 4 karbonatomer, fortrinnsvis med eddiksyreanhydrid, i nærvær av uorganiske eller organiske baser så som natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin, pyridin,

25 tributylamin, fortrinnsvis natriumhydrogenkarbonat, i et reaksjonsinert løsningsmiddel så som metylenklorid, dikloretan, aceton, pyridin, etylacetat, tetrahydrofuran, fortrinnsvis metylenklorid, ved en temperatur fra 0 - 30 °C, hvilket gir 2'-O-acyl-derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr

30 en NH-gruppe, R^1 betyr en OH-gruppe, R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en C₁-C₄-alkanoylgruppe og R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som eventuelt blir underkastet

d1) omsetning med blandede anhydrider av karboksylsyrer med formelen $Y-COO-R'$, hvor Y betyr hydrogen, C_1-C_6 alkyl, en C_1-C_6 alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr $(CH_2)_n-Ar$, hvor $(CH_2)_n$ betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring omfattende 0-3 O-, N- eller S-atomer som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO_2 , NH_2 , amino- C_1-C_3 alkyl eller amino- C_1-C_3 dialkyl, CN, SO_2NH_2 , C_1-C_3 alkyl og R' representerer en gruppe som vanligvis blir anvendt for fremstilling av blandede anhydrider så som pivaloyl-, p-toluensulfonyl-, isobutoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller isopropoksykarbonyl-grupper, i nærvær av uorganiske eller organiske baser, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved en temperatur fra 0-30 °C over 3-100 timer, hvilket gir 3-acylderivater med den generelle formel (I), hvor R^1 betyr en gruppe med formel (III), Y har betydningene ovenfor, A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en C_1-C_4 -alkanoylgruppe og R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet avbeskyttelse med lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R^3 betyr hydrogen og alle resterende substituenten har betydningene ovenfor,

25 eller

d2) oksydasjon av en hydroksylgruppe i C-3 stilling av aglykon-ringen i henhold til en modifisert Moffat-Pfitzner prosess med N,N-dimetylamino-propyl-3-etyl-karbodiimid i nærvær av dimetylsulfoksyd og pyridinium-trifluoracetat som katalysator, i et inert, organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved en temperatur fra 10°C til romtemperatur, hvilket gir 3-okso-derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1

sammen med R^2 betyr keton, R^3 betyr en C_1 - C_4 -alkanoylgruppe, R^4 betyr hydrogen og R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en $C=O$ -gruppe, som deretter blir underkastet avbeskyttelse i lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra
 5 romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R^3 betyr hydrogen og alle resterende substituenten har betydningene ovenfor,

eller

10

B/

a) 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe eller A betyr en $C=O$ -gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R^2 , R^3 , R^4 og R^6
 15 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 betyr en OH-gruppe, blir underkastet hydrolyse med sterke syrer og deretter selektiv acylering av 2'-stillingen, som deretter eventuelt blir underkastet

b1) omsetning med blandede anhydrider og avbeskyttelse som angitt
 20 ovenfor, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R^1 har betydningen av en gruppe med formel (III), hvor Y betyr hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, en C_1 - C_6 alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr $(CH_2)_n$ -Ar, hvor $(CH_2)_n$ betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende
 25 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO_2 , NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl, CN, SO_2NH_2 , C_1 - C_3 alkyl, R^2 , R^3 , R^4 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 er en OH-gruppe,

30

eller

b2) oksydasjon av hydroksylgrupper i C-3 og C-11 stillingene av en aglykon-ring i henhold til en modifisert Moffat-Pfitzner-prosess som angitt ovenfor

og avbeskyttelse, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 sammen med R^2 betyr et keton, R^3 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^4 sammen med R^5 betyr et keton,

5

eller

alternativt, forbindelser oppnådd i henhold til fremgangsmåten Ad1) kan fremstilles ved å underkaste forbindelsene fra trinnet Bb1) en omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i Aa),

10

eller

alternativt, forbindelser fra trinnet Ab) kan oppnås ved å endre sekvensen av reaksjonstrinnet på en slik måte at 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A først blir underkastet hydrolyse med sterke syrer som beskrevet i Ab) og deretter omsetning med etylen-karbonat på samme måte som beskrevet i Aa),

15

20

eller

alternativt, forbindelsene fra Ad2) kan oppnås ved at 3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller

3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A, blir underkastet omsetning med etylen-karbonat på samme måte som beskrevet i trinnet Aa),

25

og for å oppnå deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter, blir de nye forbindelsene fra klassen av 6-O-metyl-9a-aza-9a-homo- og 6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromyciner A med den generelle formel (I), hvor A, B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og R^6 har betydningene ovenfor, omsatt med en minst ekvimolar mengde av en egnet uorganisk eller organisk syre så som saltsyre, jodhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, propionsyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre,

30

sitronsyre, stearinsyre, ravsyre, etylravsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, laurylsulfonsyre og lignende, i et reaksjonsinert løsningsmiddel og ved isolering ved hjelp av filtrering hvis de er uoppløselige i det reaksjonsinerte løsningsmidlet eller utfelling ved hjelp av et ikke-løsningsmiddel eller avdampning
5 av løsningsmidlet, oftest ved lyofilisering.

Det er videre beskrevet farmasøytisk preparat anvendelig for behandling av bakterieinfeksjoner hos mennesker og dyr, kjennetegnet ved at det omfatter terapeutisk effektive mengder av en forbindelse med den generelle formel (I) eller dens farmasøytisk akseptable addisjonssalter ifølge krav 1, i kombinasjon med en
10 farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av forbindelse med den generelle formel (I) eller farmasøytisk akseptable addisjonssalter derav ifølge krav 1, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av bakterieinfeksjoner hos mennesker og
15 dyr.

Fremgangsmåten blir illustrert ved de følgende eksempler.

Eksempel 1

6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat

Til etylacetat (80 ml) ble satt 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A (3 g, 0,0039 mol) oppnådd i henhold til PCT/HR99/00004, 4/99, K₂CO₃ (9 g, 0,0651 mol) og etylenkarbonat (9 g, 0,1022 mol) og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt under oppvarming ved tilbakeløpstemperatur i 12 timer. Reaksjons-
20 suspensjonen ble fortynnet med etylacetat (100 ml) og skyllet med mettet NaCl-løsning (100 ml) og vann (200 ml). Inndampning av det organiske løsningsmidlet ga et oljeaktig residuum, fra hvilket det ved lavtrykkskromatografi på en silikagel-
25 kolonne ved anvendelse av systemet CH₂Cl₂-CH₃OH-kons.NH₄OH, 90:9:1,5 ble oppnådd tittelproduktet (2 g).

30 IR (KBr) cm⁻¹ 3452, 2974, 2939, 2833, 2787, 1815, 1737, 1668, 1531, 1456, 1379, 1287, 1168, 1111, 1053, 1014, 955, 903.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (9a-CONH), 5,10 (H-1"), 4,87 (H-13), 4,41 (H-1'), 4,31 (H-10), 4,20 (H-11), 4,03 (H-5"), 3,97 (H-3), 3,65 (H-5), 3,47 (H-5'),

3,34 (3''-OCH₃), 3,18 (H-2'), 3,14 (6-OCH₃), 3,02 (H-4''), 2,84 (H-2), 2,43 (H-3'),
 2,33 (H-2''a), 2,28 /3'-N(CH₃)₂/, 2,19 (H-8), 2,28 (H-7a), 2,19 (H-4), 1,79 (H-14a),
 1,65 (H-4'a), 1,57 (H-2''b), 1,56 (H-14b), 1,49 (12-CH₃), 1,38 (6-CH₃), 1,29 (5''-
 CH₃), 1,27 (H-7b), 1,24 (3''-CH₃), 1,21 (5'-CH₃), 1,20 (H-4'b), 1,20 (2-CH₃), 1,18
 5 (10-CH₃), 1,07 (4-CH₃), 1,06 (8-CH₃), 0,90 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 178,4 (C-9), 177,2 (C-1), 153,9 (C=O karbonat),
 102,7 (C-1'), 94,0 (C-1''), 84,7 (C-12), 83,6 (C-11), 79,1 (C-5), 78,7 (C-6), 77,9 (C-
 4''), 75,5 (C-3), 75,2 (C-13), 72,6 (C-3''), 70,7 (C-2'), 68,5 (C-5'), 65,3 (C-5''), 65,1
 (C-3'), 51,0 (6-OCH₃), 49,2 (3''-OCH₃), 44,9 (C-2), 44,3 (C-10), 42,0 (C-4), 40,1
 10 /3'-N(CH₃)₂/, 39,4 (C-7), 36,2 (C-8), 34,3 (C-2''), 28,6 (C-4'), 21,8 (C-14), 21,3 (3''-
 CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 21,0 (6-CH₃), 19,6 (8-CH₃), 18,0 (5''-CH₃), 14,1 (2-CH₃), 13,0
 (10-CH₃), 12,8 (12-CH₃), 10,2 (15-CH₃), 9,1 (4-CH₃).

Eksempel 2

15 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A

11,12-cyklisk karbonat

I 0,25 N saltsyre (45 ml) ble substansen fra Eksempel 1 (1,5 g, 0,002 mol)
 oppløst og løsningen fikk stå ved romtemperatur i 48 timer. Til
 reaksjonsblandingen ble satt CH₂Cl₂ (30 ml, pH 1,5), pH i blandingen ble regulert
 20 med kons. NH₄OH til pH 9,0, lagene ble separert og det vandig laget ble
 ekstrahert to ganger til med CH₂Cl₂ (30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble
 skyllet med 10% vandig NaHCO₃-løsning og vann og inndampet, hvilket ga 3-
 decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk
 karbonat (1,1 g)

25

IR (KBr) cm⁻¹ 3440, 2974, 2939, 1822, 1729, 1650, 1525, 1457, 1380, 1241,
 1167, 1113, 1073, 1047, 983.

FAB-MS m/z 731 (MH⁺).

30 Eksempel 3

2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A

11,12-cyklisk karbonat

Til en løsning av 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat fra Eksempel 2 (1,0 g, 0,0016 mol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble NaHCO_3 (0,62 g, 0,0074 mol) og eddiksyreanhydrid (0,36 ml, 0,0038 mol) tilsatt og blandingen ble deretter omrørt i 4 timer ved romtemperatur.

5 Til reaksjonsblandingen ble en mettet NaHCO_3 -løsning (50 ml) tilsatt, lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert to ganger til med CH_2Cl_2 (20 ml). De samlede organiske ekstrakter ble skyllet med en mettet NaHCO_3 -løsning og vann og inndampet, hvilket ga tittelproduktet (1,15 g) med de følgende fysisk-kjemiske konstanter:

10

IR (KBr) cm^{-1} 3444, 2975, 2936, 1816, 1737, 1666, 1539, 1461, 1376, 1237, 1166, 1113, 1046, 1015, 985, 943.

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,97 (9a-CONH), 4,97 (H-13), 4,80 (H-2'), 4,69 (H-1'), 4,29 (H-11), 4,27 (H-10), 3,89 (H-5), 3,62 (H-3), 3,53 (H-5'), 3,22 (6-OCH₃), 2,87 (H-3'), 2,74 (H-2), 2,30 /3'-N(CH₃)₂/, 2,30 (H-8), 1,98 (H-4), 1,81 (H-7a), 1,86 (H-14a), 1,78 (H-4'a), 1,64 (H-14b), 1,41^{*} (12-CH₃), 1,35 (H-4'b), 1,30 (2-CH₃), 1,30 (H-7b), 1,29^{*} (6-CH₃), 1,26 (5'-CH₃), 1,19 (10-CH₃), 1,12 (8-CH₃), 0,94 (4-CH₃), 0,92 (15-CH₃).

20

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 178,4 (C-1)^{*}, 177,2 (C-9)^{*}, 170,0 (2'-COCH₃), 153,3 (C=O karbonat), 99,3 (C-1'), 85,5 (C-12), 83,8 (C-11), 79,6 (C-6), 78,8 (C-5), 76,9 (C-13), 76,5 (C-3), 70,9 (C-2'), 68,5 (C-5'), 62,5 (C-3'), 50,2 (6-OCH₃), 43,9 (C-2), 43,8 (C-10), 39,9 /3'-N(CH₃)₂/, 38,9 (C-7), 36,7 (C-4), 34,1 (C-8), 30,8 (C-4'), 21,7 (C-14), 20,8 (5'-CH₃), 21,1 (2'-CONH₃), 19,1 (6-CH₃), 18,1 (8-CH₃), 17,5 (10-CH₃), 15,4 (2-CH₃), 12,2 (12-CH₃), 10,0 (15-CH₃), 7,7 (4-CH₃).

25

Eksempel 4

3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A
11,12-cyklisk karbonat

30

Til en løsning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat fra Eksempel 3 (1 g, 0,0015 mol) i CH_2Cl_2 (20 ml), ble dimetylsulfoksyd (2,5 ml) og N,N-dimetyl-aminopropyl-etyl-karbodiimid (2,64 g, 0,014 mol) tilsatt. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15°C og deretter, under omrøring og opprettholdelse av temperaturen, ble en

pyridiniumtrifluoracetat-løsning (2,7 g, 0,014 mol) i CH_2Cl_2 (12 ml) gradvis tilsatt dråpevis i løpet av 1 time. Temperaturen på reaksjonsblandingen ble gradvis hevet til romtemperatur, blandingen ble holdt under omrøring i ytterligere 4 timer og reaksjonen ble stanset ved tilsetning av en mettet NaCl-løsning (20 ml) og

5 CH_2Cl_2 (20 ml). Etter alkalisering til pH 9,5 (2N NaOH) ble reaksjonsblandingen ekstrahert med CH_2Cl_2 og de organiske ekstrakter ble skyllet med en mettet NaCl-løsning og vann og tørket over K_2CO_3 . Etter filtrering og inndampning av metylenkloridet ved redusert trykk, ble et oljeaktig residuum oppnådd, som ble underkastet metanolyse (70 ml) i 24 timer ved romtemperatur. Metanolen ble

10 inndampet ved redusert trykk og det oppnådde residuet ble rensset ved lavtrykk kromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av kloroform og deretter løsningsmiddel-systemet CHCl_3 - CH_3OH -kons. NH_4OH , 6:1:0,1. Ved inndampning av kromatografisk homogene fraksjoner, ble tittelproduktet (0,2 g) med de følgende fysisk-kjemiske konstanter oppnådd:

15

IR (KBr) cm^{-1} 3442, 3380, 2975, 2940, 2881, 2840, 2787, 1813, 1750, 1717, 1666, 1586, 1526, 1458, 1381, 1325, 1237, 1166, 1111, 1079, 1050, 1017, 991, 957.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,39 (9a-CONH), 4,96 (H-13), 4,44 (H-1'), 4,34 (H-10), 4,21 (H-11), 4,14 (H-5), 3,94 (H-2), 3,60 (H-5'), 3,27 (H-4), 3,20 (H-2'), 2,85 (6-OCH₃), 2,50 (H-3'), 2,27 /3'-N(CH₃)₂/, 2,27 (H-8), 2,27 (H-7a), 1,84 (H-14a), 1,67 (H-4'a), 1,62 (H-14b), 1,52 (6-CH₃), 1,45 (2-CH₃), 1,45 (H-7b), 1,34 (4-CH₃), 1,27 (12-CH₃), 1,24 (5'-CH₃), 1,23 (H-4'b), 1,22 (10-CH₃), 1,12 (8-CH₃), 0,91 (15-CH₃).

25

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206,7 (C-3), 177,0 (C-9), 170,1 (C-1), 153,6 (C=O karbonat), 103,4 (C-1'), 84,4 (C-12), 84,1 (C-11), 78,5 (C-5), 78,1 (C-6), 75,7 (C-13), 70,1 (C-2'), 69,2 (C-5'), 65,4 (C-3'), 50,1 (6-OCH₃), 50,0 (C-2), 47,7 (C-4), 44,2 (C-10), 39,9 /3'-N(CH₃)₂/, 39,1 (C-7), 36,2 (C-8), 28,0 (C-4'), 21,7 (C-14), 20,9 (5'-CH₃), 20,5 (12-CH₃), 19,8 (8-CH₃), 16,3 (2-CH₃), 14,8 (4-CH₃), 13,6 (10-CH₃), 13,0 (6-CH₃), 10,0 (15-CH₃).

30

Eksempel 5

3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A

11,12-cyklisk karbonat

Ved omsetning av 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A og etylenkarbonat i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 1, ble 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat med de fysisk-kjemiske konstanter som gitt i Eksempel 2 oppnådd.

10 **Eksempel 6**

3-decladinosyl-3-O-(4-nitrofenyl)acetyl-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A-

11,12-cyklisk karbonat

Til en løsning av 4-nitrofenyl-eddiksyre (0,263 g, 0,0015 mol) i tørr CH_2Cl_2 (5 ml), ble trietylamin (0,202 ml, 0,0015 mol) tilsatt og det ble avkjølt til 0°C . Til reaksjonsblandingen ble satt pivaloylchlorid (0,180 ml, 0,0015 mol), den ble omrørt i 30 minutter ved samme temperatur og deretter ble pyridin (0,4 ml) og en løsning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A-11,12-cyklisk karbonat fra Eksempel 3 (0,3 g, 0,0004 mol) tilsatt. Blandingen ble omrørt ved samme temperatur i ytterligere 3 timer, en mettet NaCl-løsning (20 ml) ble satt til reaksjonsblandingen, lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert to ganger til med CH_2Cl_2 (20 ml). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over K_2CO_3 og inndampet under redusert trykk. Til det oljeaktige residuet ble metanol (30 ml) tilsatt og det fikk stå ved romtemperatur natten over. Metanol ble inndampet under redusert trykk og det oppnådde residuet ble renset ved kromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av systemet CH_2Cl_2 - CH_3OH -kons. NH_4OH , 90:4:0,5 og ved krystallasjon fra en blanding av metylenklorid-eter-(n-heksan), hvorved et kromatografisk homogent tittelprodukt ble oppnådd.

IR (KBr) cm^{-1} 3417, 3380, 2975, 2939, 1813, 1750, 1742, 1669, 1524, 1526,
1458, 1348, 1167, 1076, 1046.

Eksempel 7

3-decladinosyl-3-O-(4-nitrofenyl)acetyl-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A

Ved omsetning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-

9a-aza-9a-homoerytromycin A (0,3 g, 0,0004 mol) oppnådd i henhold til

- 5 fremgangsmåten beskrevet i PCT/HR99/00004, 4/99, 4-nitrofenyl-eddiksyre (0,263 g, 0,0015 mol) og pivaloylchlorid (0,180 ml, 0,015 mol), ble det i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 6, oppnådd et kromatografisk homogent tittelprodukt med de følgende fysiske-kjemiske konstanter:

- 10 IR (KBr) cm^{-1} 3396, 2976, 2941, 2879, 2791, 1732, 1698, 1669, 1601, 1521, 1456, 1380, 1346, 1232, 1182, 1111, 1073, 1051, 983.

FAB-MS m/z 768 (MH^+).

Eksempel 8

- 15 **3-decladinosyl-3,11-diokso-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A**

Til en løsning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A (0,760 g, 0,0012 mol) oppnådd i henhold til

- fremgangsmåten beskrevet i PCT/HR99/00004, 4/99, i CH_2Cl_2 (25 ml) ble satt
 20 dimetylsulfoksyd (2,5 ml) og N,N-dimetyl-aminopropyl-etyl-karbodiimid (2,7 g, 0,014 mol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15°C og deretter, under omrøring og opprettholdelse av temperaturen, ble gradvis dråpevis tilsatt en løsning av pyridinium-trifluoracetat (2,75 g, 0,0014 mol) i CH_2Cl_2 (10 ml) over 45 minutter. Temperaturen på reaksjonsblandingen ble gradvis hevet til romtemperatur,
 25 blandingen ble omrørt i ytterligere 10 timer og deretter ble reaksjonen stanset ved tilsetning av en mettet NaCl-løsning (25 ml) og CH_2Cl_2 (25 ml). Etter alkalisering med 2 N NaOH til pH 9,5 ble reaksjonsblandingen ekstrahert med CH_2Cl_2 , de organiske ekstrakter ble deretter skyllet med en mettet NaCl-løsning, NaHCO_3 og vann og tørket over K_2CO_3 . Etter filtrering og inndampning av CH_2Cl_2 ved redusert trykk ble et produkt (1,2 g) oppnådd. Det oljeaktige residuet ble underkastet metanolyse (50 ml) i 24 timer ved romtemperatur. Metanolen ble inndampet ved redusert trykk og det oppnådde residuet ble renset ved lavtrykk kromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av systemet etylacetat-(n-heksan)-dietylamin,
 30

10:10:2. Ved inndampning av kromatografisk homogene fraksjoner med lavere Rf og ved rekromatografi i systemet CH₂Cl₂-CH₃OH-kons.NH₄OH, 90:9:0,5, ble et kromatografisk homogent tittelprodukt med de følgende fysisk-kjemiske konstanter oppnådd:

5

IR (KBr) cm⁻¹ 3291, 2975, 2940, 2879, 2788, 1732, 1715, 1661, 1557, 1457, 1378, 1339, 1300, 1264, 1174, 1110, 1079, 1051, 1010, 982.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (9a-CONH), 5,05 (H-10), 4,85 (H-13), 4,62 (H-5), 4,35 (H-1'), 3,77 (H-2), 3,65 (H-5'), 3,47 (H-4), 3,23 (H-2'), 3,09 (6-OCH₃), 2,57 (H-8), 2,57 (H-7a), 2,50 (H-3'), 2,28 /3'-N(CH₃)₂/, 2,02 (H-14a), 1,72 (10-CH₃), 1,70 (H-4'a), 1,58 (H-14b), 1,43 (H-7b), 1,38 (4-CH₃), 1,33^{*} (6-CH₃), 1,31 (2-CH₃), 1,28 (5'-CH₃), 1,22^{*} (12-CH₃), 1,21 (H-4'b), 1,11 (8-CH₃), 0,89 (15-CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 211,0 (C-11), 208,5 (C-3), 179,0 (C-9)^{*}, 172,4^{*} (C-1), 102,8 (C-1'), 79,6^{*} (C-12), 79,1^{*} (C-6), 76,7 (C-13), 73,8 (C-5), 70,0 (C-2'), 69,1 (C-5'), 65,5 (C-3'), 53,6 (C-10), 49,2 (6-OCH₃), 48,5 (C-2), 44,9 (C-4), 40,0 /3'-N(CH₃)₂/, 38,8 (C-7), 32,7 (C-8), 28,2 (C-4'), 21,1 (5'-CH₃), 20,4 (C-14), 18,8^{**} (12-CH₃), 18,6^{**} (6-CH₃), 17,7 (8-CH₃), 16,1 (10-CH₃), 14,3 (4-CH₃), 13,3 (2-CH₃), 10,5 (15-CH₃).

FAB-MS m/z 601 (MH⁺).

20

Eksempel 9

3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A

11,12-cyklisk karbonat

25

Til etylacetat (15 ml) ble satt 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A (1,9 g, 0,0031 mol) oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT/HR99/00004, 4/99, K₂CO₃ (2,5 g, 0,0018 mol) og etylen-karbonat (5,5 g, 0,063 mol) og deretter ble reaksjonsblandingen omrørt i 10 timer ved temperaturen 90°C. Til reaksjonsblandingen ble igjen satt etylenkarbonat (2,5 g) og den ble omrørt i ytterligere 7 timer ved samme temperatur. Til den avkjølte reaksjonsblandingen ble vann (30 ml) tilsatt, lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (2x30 ml). De samlede organiske ekstrakter ble tørket over K₂CO₃ og inndampet under redusert trykk, hvilket ga et rått residuum

30

(2,5 g). Ved kromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av systemet $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-CH}_3\text{OH-kons.NH}_4\text{OH}$, 90:4:0,5, ble et kromatografisk homogent tittelprodukt (1,3 g) oppnådd.

- 5 IR (KBr) cm^{-1} 3444, 2975, 2940, 2833, 1817, 1733, 1651, 1545, 1461, 1384, 1340, 1235, 1165, 1111, 1082, 1049.
- ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 5,90 (8a-CONH), 5,27 (H-13), 4,53 (H-11), 4,40 (H-1'), 3,99 (H-3), 3,88 (H-5), 3,77 (H-8), 3,55 (H-5'), 3,24 (H-2'), 3,12 (6-OCH₃), 2,60 (H-2), 2,51 (H-10), 2,49 (H-3'), 2,26 /3'-N(CH₃)₂/, 1,76 (H-14a), 1,70 (H-7a), 1,67 (H-4'a), 1,67 (H-14b), 1,65 (H-7b), 1,61 (H-4), 1,37 (12-CH₃), 1,34 (10-CH₃), 1,32 (6-CH₃), 1,30 (2-CH₃), 1,29 (8-CH₃), 1,26 (5'-CH₃), 1,25 (H-4'b), 1,01 (4-CH₃), 0,93 (15-CH₃).
- 10 ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 175,5 (C-1), 170,4 (C-9), 153,1 (C=O karbonat), 106,9 (C-1'), 91,7 (C-5), 86,8 (C-12), 82,9 (C-11), 79,1 (C-6), 76,8 (C-3), 74,8 (C-13), 70,4 (C-2'), 69,8 (C-5'), 65,5 (C-3'), 49,3 (6-OCH₃), 43,9 (C-2), 43,8 (C-8), 42,5 (C-10), 41,1 (C-7), 40,2 /3'-N(CH₃)₂/, 37,1 (C-4), 28,1 (C-4'), 22,2 (C-14), 21,7 (8-CH₃), 21,3 (6-CH₃), 20,8 (5'-CH₃), 16,3 (12-CH₃), 15,6 (2-CH₃), 14,8 (10-CH₃), 10,2 (15-CH₃), 7,9 (4-CH₃).
- 15 FAB-MS m/z 631 (MH^+).

20

Eksempel 10

2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A
11,12-cyklisk karbonat

- 25 Til en blanding av løsningsmidlene CH_2Cl_2 (10 ml) og aceton (1 ml), ble 3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A-11,12-cyklisk karbonat (0,75 g, 0,0012 mol) fra Eksempel 9, NaHCO_3 (0,5 g, 0,0059 mol) og eddiksyreanhydrid (0,28 ml, 0,003 mol) tilsatt og blandingen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble satt en mettet NaHCO_3 -løsning
- 30 (10 ml), lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2x20 ml). De samlede organiske ekstrakter ble skyllet med en mettet NaCl-løsning, tørket over K_2CO_3 og inndampet ved redusert trykk, hvilket ga tittelproduktet (0,8 g).

IR (KBr) cm^{-1} 3389, 2975, 2940, 1813, 1741, 1659, 1540, 1458, 1374, 1237, 1166, 1058.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6,22 (8a-CONH), 5,16 (H-13), 4,78 (H-2'), 4,63 (H-1'), 4,53 (H-11), 3,89 (H-8), 3,84 (H-5), 3,83 (H-3), 3,54 (H-5'), 3,13 (6-OCH₃), 2,87 (H-3'), 2,61 (H-2), 2,49 (H-10), 2,30 /3'-N(CH₃)₂/, 2,09 (COCH₃), 1,82 (H-14a), 1,80 (H-7a), 1,78 (H-4'a), 1,75 (H-4), 1,64 (H-14b), 1,60 (H-7b), 1,39 (12-CH₃), 1,36 (H-4'b), 1,32 (10-CH₃), 1,28 (2-CH₃), 1,26 (6-CH₃), 1,26 (5'-CH₃), 1,23 (8-CH₃), 0,92 (15-CH₃), 0,91 (4-CH₃).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 174,7 (C-1), 170,6 (C-9), 170,3 (COCH₃), 153,2 (C=O karbonat), 101,5 (C-1'), 86,3 (C-5), 85,5 (C-12), 82,4 (C-11), 78,6 (C-6), 76,0 (C-3), 75,5 (C-13), 71,3 (C-2'), 68,8 (C-5'), 63,0 (C-3'), 49,9 (6-OCH₃), 43,8 (C-2), 42,5 (C-8), 42,4 (C-10), 41,1 (C-7), 40,0 /3'-N(CH₃)₂/, 37,7 (C-4), 30,5 (C-4'), 22,1 (C-8), 22,1 (C-14), 21,4 (6-CH₃), 21,2 (COCH₃), 21,0 (5'-CH₃), 15,7 (12-CH₃), 15,3 (2-CH₃), 13,9 (10-CH₃), 10,1 (4-CH₃), 8,2 (15-CH₃).

Eksempel 11

3-decladinosyl-3-O-(4-nitrofenyl)acetyl-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A-11,12-cyklisk karbonat

20

Ved omsetning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A-11,12-cyklisk karbonat (0,3 g, 0,0004 mol) oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 10, 4-nitrofenyl-eddiksyre (0,263 g, 0,0015 mol) og pivaloylklorid (0,180 ml, 0,0015 mol) i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 6, ble et kromatografisk homogent tittel- produkt med de følgende fysisk-kjemiske konstanter oppnådd:

25

IR (KBr) cm^{-1} 3437, 2976, 2940, 1809, 1666, 1524, 1459, 1348, 1233, 1166, 1111.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8,20 og 7,52 (Ph), 6,19 (8a-CONH), 5,47 (H-3), 5,01 (H-13), 4,47 (H-11), 4,05 (H-1'), 3,92 (H-8), 3,84 og 3,80 (PhCH₂), 3,74 (H-5), 3,30 (H-5'), 3,20 (6-OCH₃), 3,16 (H-2'), 2,83 (H-2), 2,48 (H-10), 2,38 (H-3'), 2,28 /3'-

30

$N(CH_3)_2$, 2,09 (COCH₃), 2,07 (H-4), 1,86 (H-14a), 1,83 (H-7a), 1,63 (H-4'a), 1,61 (H-14b), 1,55 (H-7b), 1,44 (12-CH₃), 1,31 (10-CH₃), 1,30 (6-CH₃), 1,19 (H-4'b), 1,20 (5'-CH₃), 1,24 (8-CH₃), 1,02 (2-CH₃), 0,91 (15-CH₃), 0,8 (4-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 173,5[°] (C-1), 170,8[°] (C-9), 169,8[°] (3-OCOCH₂-),
 5 153,1 (C=O karbonat), 147,2, 141,2, 130,5, 123,7 (Ph), 103,9 (C-1'), 85,9 (C-12),
 82,4 (C-5), 82,0 (C-11), 79,0 (C-6), 76,7 (C-3), 76,0 (C-13), 70,3 (C-2'), 69,6 (C-
 5'), 65,9 (C-3'), 50,7 (6-OCH₃), 43,8 (C-2), 43,1 (C-10), 43,0 (C-8), 41,7 (C-7),
 41,2 (-CH₂Ph), 40,3 /3'-N(CH₃)₂/, 38,4 (C-4), 28,3 (C-4'), 22,3 (8-CH₃), 22,3 (C-
 14), 21,3 (6-CH₃), 21,1 (5'-CH₃), 15,0 (12-CH₃), 14,2 (2-CH₃), 13,8 (10-CH₃), 10,6
 10 (4-CH₃), 10,2 (15-CH₃).

FAB-MS m/z 794 (MH⁺).

Eksempel 12

3-decladinosyl-3-O-(4-nitrofenyl)acetyl-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A

15

Ved omsetning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A (0,3 g, 0,0004 mol) oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT/HR99/00004, 4/99, 4-nitrofenyl-eddiksyre (0,263 g, 0,0015 mol), pivaloylchlorid (0,180 ml, 0,0015 mol) og trietylamin (0,202 ml, 0,0015 mol), i
 20 henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 6, ble et kromatografisk homogent tittelprodukt med de følgende fysisk-kjemiske konstanter oppnådd:

IR (KBr) cm⁻¹ 3440, 2976, 2937, 1741, 1651, 1525, 1461, 1348, 1168, 1076, 1050.

25 FAB-MS m/z 768 (MH⁺).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (d, Ph), 7,54 (Ph), 5,91 (8a-CONH), 5,38 (H-3), 5,03 (H-13), 3,96 (H-1'), 3,87 (PhCH₂), 3,82 (H-8), 3,81 (PhCH₂), 3,74 (H-5), 3,42 (H-11), 3,25 (H-5'), 3,19 (H-2'), 3,19 (6-OMe), 2,77 (H-2), 2,38 (H-10), 2,33 (H-3'), 2,27 /3'-N(CH₃)₂/, 2,14 (H-4), 1,92 (H-14a), 1,86 (H-7a), 1,60 (H-4'a), 1,51 (H-7b),
 30 1,47 (H-14b), 1,29 (6-CH₃), 1,24 (8-CH₃), 1,19 (10-CH₃), 1,19 (H-4'b), 1,18 (5'-CH₃), 1,13 (4-CH₃), 1,10 (12-CH₃), 0,92 (2-CH₃), 0,84 (15-CH₃).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 174,9 (C-9), 174,7 (C-1), 169,7 (3-OCOCH₂-), 147,2, 141,1, 130,4, 123,7 (Ph), 104,1 (C-1'), 83,3 (C-5), 78,7 (C-3), 78,6 (C-13),

77,5 (C-6), 74,8 (C-12), 70,5 (C-11), 70,4 (C-2'), 69,6 (C-5'), 66,1 (C-3'), 51,0 (6-OCH₃), 43,2 (C-2), 42,9 (C-10), 42,6 (C-8), 42,2 (C-7), 41,3 (-CH₂Ph), 40,3 /3'-N(CH₃)₂/, 37,1 (C-4), 28,3 (C-4'), 23,1 (8-CH₃), 21,3 (C-14), 21,1 (5'-CH₃), 20,9 (6-CH₃), 16,3 (12-CH₃), 15,6 (2-CH₃), 10,8 (15-CH₃), 10,1 (10-CH₃), 9,53 (4-CH₃).

5

Eksempel 13

3-decladinosyl-3-O-(4-klorfenyl)acetyl-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A
11,12-cyklisk karbonat

- 10 Ved omsetning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat (0,2 g, 0,0003 mol) oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i Eksempel 10, 4-klorfenyl-eddiksyre (0,330 g, 0,0019 mol), pivaloylklorid (0,239 ml, 0,0019 mol) og trietylamin (0,270 ml, 0,0019 mol) over 3 dager ved romtemperatur i henhold til fremgangsmåten beskrevet i
- 15 Eksempel 6, ble et kromatografisk homogent tittelprodukt med de følgende fysisk-kjemiske konstanter oppnådd:

IR (KBr) cm⁻¹ 3388, 2976, 2941, 2883, 2787, 1812, 1744, 1667, 1541, 1493, 1458, 1380, 1357, 1332, 1234, 1165, 1111, 1051, 1017, 981.

- 20 FAB-MS m/z 783 (MH⁺).

Eksempel 14

3-decladinosyl-3-O-(4-metoksyfenyl)acetyl-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A

25

- Ved omsetning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A (0,250 g, 0,0004 mol) oppnådd i henhold til fremgangsmåten beskrevet i PCT/HR99/00004, 4/99, 4-metoksyfenyl-eddiksyre (0,321 g, 0,0019 mol), pivaloylklorid (0,239 ml, 0,0019 mol) og trietylamin (0,270 ml, 0,0019 mol) over 5 dager ved romtemperatur i henhold til fremgangsmåten
- 30 beskrevet i Eksempel 6, ble et kromatografisk homogent tittelprodukt oppnådd:

IR (KBr) cm^{-1} 3444, 2975, 2939, 2836, 2787, 1740, 1651, 1514, 1462, 1379, 1337, 1257, 1167, 1110, 1076, 1035, 984, 959.
FAB-MS m/z 753 (MH^+)

5 Eksempel 15

3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A
11,12-cyklisk karbonat

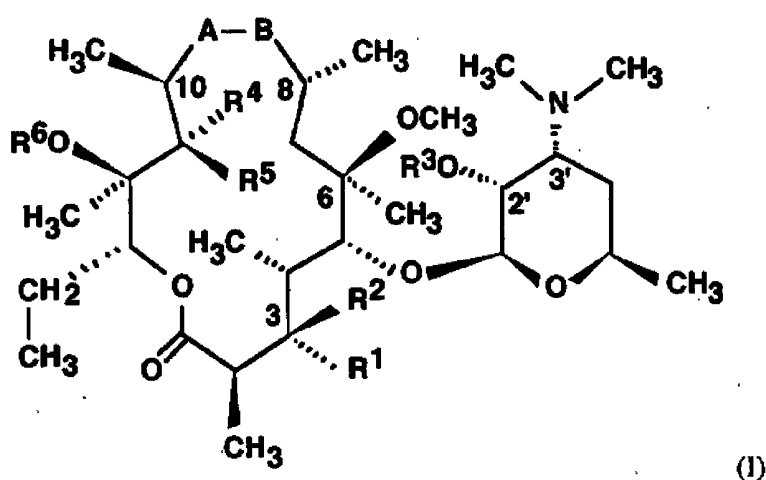
Til en løsning av 2'-O-acetyl-3-decladinosyl-3-oksy-6-O-metyl-8a-aza-8a-
10 homoerytromycin A 11,12-cyklisk karbonat fra Eksempel 10 (0,4 g, 0,00059 mol) i
 CH_2Cl_2 (20 ml) ble satt dimetylsulfoksyd (0,7 ml) og N,N-dimetyl-aminopropyl-etyl-
karbodiimid (0,7 g, 0,0036 mol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 15°C under
omrøring, og under opprettholdelse av temperaturen ble en løsning av pyridinum-
trifluoracetat (0,7 g, 0,0036 mol) i CH_2Cl_2 (5 ml) tilsatt dråpevis over 15 minutter,
15 temperaturen på reaksjonsblandingen ble hevet til romtemperatur og
reaksjonsblandingen ble holdt under omrøring natten over. Etter tilsetning av en
mettet NaCl-løsning (30 ml) og CH_2Cl_2 (30 ml), ble reaksjonsblandingen alkalisert
til pH 10 (2 N NaOH) og ekstrahert med CH_2Cl_2 . De organiske ekstrakter ble
skyllet med en mettet NaCl-løsning og vann, tørket over K_2CO_3 og inndampet ved
20 redusert trykk, hvilket ga 0,5 g av et oljeaktig residuum, som ble underkastet
metanolyse (30 ml) ved romtemperatur i 24 timer. Metanol ble inndampet ved
reduert trykk, det oppnådde residuet (0,49 g) ble rensset ved lavtrykks
kromatografi på en silikagel-kolonne ved anvendelse av kloroform og deretter
løsningsmiddelsystemet CH_2Cl_2 - CH_3OH -kons. NH_4OH , 90:4:0,5 hvilket ga et
25 kromatografisk homogent tittelprodukt med de følgende fysisk-kjemiske
konstanter:

IR (KBr) cm^{-1} 3379, 2976, 1814, 1755, 1713, 1668, 1539, 1457, 1381, 1243,
1166, 1110, 1062, 995.
30 FAB-MS m/z 629 (MH^+).

Patentkrav

1. 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av 6-O-metyl-erytromycin A, karakterisert ved den generelle formel (I)

5



deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer og deres hydrater, hvor

- 10 A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, eller
 A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe,
 R¹ betyr en OH-gruppe,
 eller R¹ betyr en gruppe med formel (III),



15

hvor

- Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, med eller uten innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet
 20 monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som

representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, eller

R¹ sammen med R² betyr keton,

R² betyr hydrogen eller sammen med R¹ betyr keton, med den forutsetningen at

5 når R¹ betyr en OH-gruppe eller R¹ og R² sammen betyr keton, er R⁵ ikke OH og R⁶ er ikke hydrogen;

R³ betyr hydrogen eller en C₁-C₄ alkanoylgruppe,

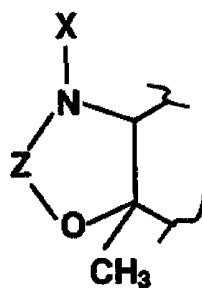
R⁴ betyr hydrogen eller sammen med R⁵ betyr keton,

R⁵ betyr OH, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, O(CH₂)_nAr eller

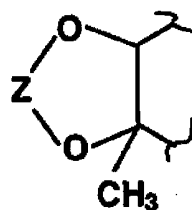
10 S(CH₂)_nAr, hvor (CH₂)_n og Ar har betydningene ovenfor eller sammen med R⁴ betyr keton,

R⁶ betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller en (CH₂)_n-Ar-gruppe, hvor (CH₂)_n og Ar har betydningene ovenfor, eller

15 R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV)



(IVa)



(IVb)

hvor

20 Z betyr CH₂, C=O, C(NH), SO, SO₂, CH₂CO, COCH₂, CH₂CH₂CO, COCH₂CH₂ eller CH₂CH₂ og

X betyr hydrogen, C₁-C₃ alkyl, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl eller en (CH₂)_n-Ar-gruppe, hvor (CH₂)_n og Ar har de ovenfor angitte betydninger.

25

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R¹ betyr OH og R², R³ og R⁴

gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH_2 , $C=O$, $C(NH)$, SO , SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 -dialkyl eller en
 5 $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene angitt i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe, R^1 betyr OH og R^2 , R^3 og R^4 er gjensidig like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer
 10 danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en $C=O$ -gruppe.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe, R^1 betyr OH og R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en C_1 - C_4 alkanoylgruppe, R^5 og R^6 sammen med
 15 mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en $C=O$ -gruppe.

5. Forbindelse ifølge krav 4, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe, R^1 betyr OH og R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en acetylgruppe, R^5 og R^6 sammen med
 20 mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en $C=O$ -gruppe.

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en $C=O$ -gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr OH og R^2 , R^3 og R^4 gjensidig
 25 er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH_2 , $C=O$, $C(NH)$, SO , SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 -dialkyl eller $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe,
 30 hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene angitt i krav 1.

7. Forbindelse ifølge krav 6, karakterisert ved at A betyr en $C=O$ -gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr OH og R^2 , R^3 og R^4 gjensidig

er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr en C=O-gruppe.

8. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr OH, R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en C₁-C₄ alkanoylgruppe, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe.
9. Forbindelse ifølge krav 8, karakterisert ved at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr OH, R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en acetylgruppe, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe.
10. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R^1 betyr en gruppe med formel (III), hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring omfattende 0-3 O-, N- eller S-atomer som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, R^2 , R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH₂, C=O, C(NH), SO, SO₂, CH₂CO, COCH₂, CH₂CH₂CO, COCH₂CH₂ eller CH₂CH₂ og X betyr hydrogen, C₁-C₃ alkyl, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl eller en (CH₂)_n-Ar-gruppe, hvor (CH₂)_n og Ar har betydningene ovenfor.
11. Forbindelse ifølge krav 10, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R^1 betyr en gruppe med formel (III) hvor Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1 og Ar betyr en 6-leddet monocyklisk aromatisk ring substituert i parastilling med grupper med betydningen

NO₂, OCH₃, NH₂, OH, Cl, SO₂NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ og CH₃, R², R³ og R⁴ gjensidig er like og betyr hydrogen, R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr C=O.

- 5 12. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ betyr en gruppe med formel (III), Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller
- 10 bicyklisk aromatisk ring omfattende 0-3 O-, N- eller S-atomer som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, R², R³ og R⁴ er gjensidig like og betyr hydrogen, R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH₂, C=O, C(NH),
- 15 SO, SO₂, CH₂CO, COCH₂, CH₂CH₂CO, COCH₂CH₂ eller CH₂CH₂ og X betyr hydrogen, C₁-C₃ alkyl, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl eller en (CH₂)_n-Ar-gruppe, hvor (CH₂)_n og Ar har betydningene ovenfor.

13. Forbindelse ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ betyr en gruppe med formel (III)
- 20 hvor Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1 og Ar betyr en 6-leddet monocyklisk aromatisk ring substituert i parastilling med grupper med betydningen NO₂, OCH₃, NH₂, OH, Cl, SO₂NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ og CH₃, R², R³ og R⁴ gjensidig er like og betyr hydrogen, R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende
- 25 atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr C=O.

14. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R¹ har betydningen av gruppen med formel (III), hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett
- 30 innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer

halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, R², R³, R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ er en OH-gruppe.

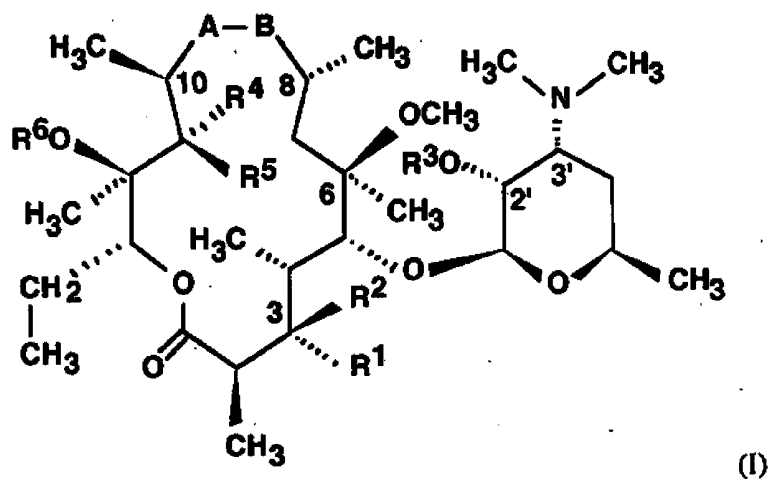
5 15. Forbindelse ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R¹ har betydningen av gruppen med formel (III), hvor Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1 og Ar betyr en 6-leddet monocyklisk aromatisk ring substituert i parastilling med grupper med betydningen NO₂, OCH₃, NH₂, OH, Cl, SO₂NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ og CH₃, R², R³,
10 R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ er OH.

16. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ har betydningen av gruppen med formel (III), hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett
15 O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S- atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂,
20 C₁-C₃ alkyl, R², R³, R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ er en OH-gruppe.

17. Forbindelse ifølge krav 16, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ har betydningen av gruppen med
25 formel (III), hvor Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1 og Ar betyr en 6-leddet monocyklisk aromatisk ring substituert i parastilling med grupper med betydningen NO₂, OCH₃, NH₂, OH, Cl, SO₂NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂ og CH₃, R², R³, R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ er OH.

30 18. Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R¹ og R² sammen betyr et keton, R³ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁴ og R⁵ sammen betyr et keton.

19. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 og R^2 sammen betyr et keton, R^3 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^4 og R^5 sammen betyr et keton.
- 5 20. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R^1 og R^2 sammen betyr et keton, R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH_2 , C=O, C(NH), SO, SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og X betyr
- 10 hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene angitt i krav 1.
21. Forbindelse ifølge krav 20, karakterisert ved at A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, R^1 og R^2 sammen betyr et keton, R^3
- 15 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr C=O.
22. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 og R^2 sammen betyr et keton, R^3
- 20 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IV), hvor Z betyr CH_2 , C=O, C(NH), SO, SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$ eller CH_2CH_2 og X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene angitt i krav 1.
- 25
23. Forbindelse ifølge krav 22, karakterisert ved at A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 og R^2 sammen betyr et keton, R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr C=O.
- 30
24. Fremgangsmåte for fremstilling av nye 15-leddede 8a- og 9a-laktamer fra klassen av 6-O-metyl-erytromycin A med den generelle formel (I)



deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter med uorganiske eller organiske syrer og deres hydrater, hvor

5

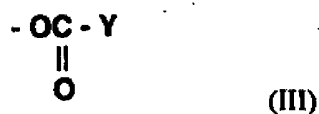
A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe, eller

A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe,

R¹ betyr en OH gruppe,

eller R¹ betyr en gruppe med formel (III)

10



hvor

Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n betyr 1-10,

15

med eller uten innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet

monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S-

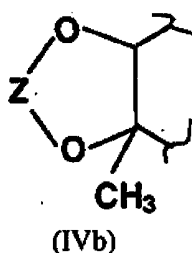
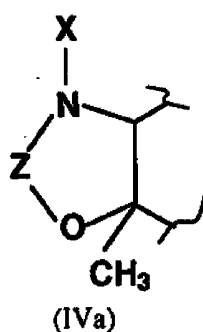
atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som

representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, eller

20

R¹ sammen med R² betyr keton,

- R^2 betyr hydrogen eller sammen med R^1 betyr keton, med den forutsetningen at når R^1 betyr en OH-gruppe eller R^1 og R^2 sammen betyr keton, er R^5 ikke OH og R^6 er ikke hydrogen;
- R^3 betyr hydrogen eller en C_1 - C_4 alkanoylgruppe,
- 5 R^4 betyr hydrogen eller sammen med R^5 betyr keton,
- R^5 betyr OH, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl, $O(CH_2)_nAr$ eller $S(CH_2)_nAr$, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor eller sammen med R^4 betyr keton, med det forbehold at når R^5 betyr OH, er R^1 ikke en L-cladinosylgruppe med formel (II),
- 10 R^6 betyr hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, en C_1 - C_6 alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor, med det forbehold at når R^6 betyr H, er R^1 ikke en L-cladinosylgruppe med formel (II), eller
- R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med
- 15 formel (IV)



hvor

- Z betyr CH_2 , $C=O$, $C(NH)$, SO, SO_2 , CH_2CO , $COCH_2$, CH_2CH_2CO , $COCH_2CH_2$
- 20 eller CH_2CH_2 og
- X betyr hydrogen, C_1 - C_3 alkyl, NH_2 , amino- C_1 - C_3 alkyl eller amino- C_1 - C_3 dialkyl eller en $(CH_2)_n$ -Ar-gruppe, hvor $(CH_2)_n$ og Ar har betydningene ovenfor,
- karakterisert ved at
- A/

- 25 a) 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en $C=O$ -gruppe eller A betyr en $C=O$ -gruppe og B samtidig

- betr en NH-gruppe, R^1 betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R^2 , R^3 , R^4 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 betyr en OH-gruppe, blir underkastet omsetning med etylenkarbonat i nærvær av uorganiske eller organiske baser, fortrinnsvis kaliumkarbonat, i et reaksjonsinert
- 5 løsningsmiddel, fortrinnsvis i etylacetat, hvilket gir tilsvarende 11,12-cykliske karbonater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R^2 , R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^5 og R^6 sammen med
- 10 mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet
- b) hydrolyse med sterke syrer, fortrinnsvis med 0,25-1,5 N saltsyre, i en blanding av vann og lavere alkoholer, fortrinnsvis metanol, etanol eller isopropanol,
- 15 over 10-30 timer ved romtemperatur, hvilket gir 3-decladinosyl-derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en OH-gruppe, R^2 , R^3 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^5 og R^6 sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med
- 20 formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet
- c) selektiv acylering av en hydroksylgruppe i 2'-stilling med klorider eller anhydrider av karboksylsyrer med opptil 4 karbonatomer, fortrinnsvis med eddiksyreanhydrid, i nærvær av uorganiske eller organiske baser så som
- 25 natriumhydrogenkarbonat, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, trietylamin, pyridin, tributylamin, fortrinnsvis natriumhydrogenkarbonat, i et reaksjonsinert løsningsmiddel så som metylenklorid, dikloreten, aceton, pyridin, etylacetat, tetrahydrofuran, fortrinnsvis metylenklorid, ved en temperatur fra 0 - 30 °C, hvilket gir 2'-O-acyl-derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en
- 30 NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 betyr en OH-gruppe, R^2 og R^4 gjensidig er like og betyr hydrogen, R^3 betyr en C₁-C₄-alkanoylgruppe og R^5 og R^6

sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som eventuelt blir underkastet

- d1) omsetning med blandede anhydrider av karboksylsyrer med formelen Y-COO-R', hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring omfattende 0-3 O-, N- eller S-atomer som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl og R' representerer en gruppe som vanligvis blir anvendt for fremstilling av blandede anhydrider så som pivaloyl-, p-toluensulfonyl-, isobutoksykarbonyl-, etoksykarbonyl- eller isopropoksykarbonyl-grupper, i nærvær av uorganiske eller organiske baser, i et reaksjonsinert løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved en temperatur fra 0-30 °C over 3-100 timer, hvilket gir 3-acyl-derivater med den generelle formel (I), hvor R¹ betyr en gruppe med formel (III), Y har betydningene ovenfor, A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R² og R⁴ gjensidig er like og betyr hydrogen, R³ betyr en C₁-C₄-alkanoylgruppe og R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet avbeskyttelse med lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R³ betyr hydrogen og alle resterende substituenten har betydningene ovenfor,

eller

- d2) oksydasjon av en hydroksylgruppe i C-3 stilling av aglykon-ringen i henhold til en modifisert Moffat-Pfitzner prosess med N,N-dimetylaminopropyl-3-etylkarbodiimid i nærvær av dimetylsulfoksyd og pyridinium-trifluoracetat som katalysator, i et inert, organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis i metylenklorid, ved

en temperatur fra 10°C til romtemperatur, hvilket gir 3-okso-derivater med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ sammen med R² betyr keton, R³ betyr en C₁-C₄-alkanoylgruppe, R⁴ betyr hydrogen og R⁵ og R⁶ sammen med mellomliggende atomer danner en ytterligere ring med formel (IVb), hvor Z betyr en C=O-gruppe, som deretter blir underkastet avbeskyttelse i lavere alkoholer, fortrinnsvis i metanol, ved en temperatur fra romtemperatur til tilbakeløpstemperaturen til løsningsmidlet, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R³ betyr hydrogen og alle resterende substituenten har betydningene ovenfor,

eller

B/

a) 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R¹ betyr en L-cladinosylgruppe med formel (II) og R², R³, R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ betyr en OH-gruppe, blir underkastet hydrolyse med sterke syrer og deretter selektiv acylering av 2'-stillingen, som deretter eventuelt blir underkastet

b1) omsetning med blandede anhydrider og avbeskyttelse som angitt ovenfor, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor R¹ har betydningen av en gruppe med formel (III), hvor Y betyr hydrogen, C₁-C₆ alkyl, en C₁-C₆ alkylgruppe med minst ett innført O-, N- eller S-atom eller Y betyr (CH₂)_n-Ar, hvor (CH₂)_n betyr alkyl og n er 1-10, uten eller med innførte O-, N- eller S-atomer og Ar betyr en 5-10-leddet monocyklisk eller bicyklisk aromatisk ring inneholdende 0-3 O-, N- eller S-atomer, som er usubstituert eller substituert med 1-3 grupper som representerer halogen, OH, OMe, NO₂, NH₂, amino-C₁-C₃ alkyl eller amino-C₁-C₃ dialkyl, CN, SO₂NH₂, C₁-C₃ alkyl, R², R³, R⁴ og R⁶ gjensidig er like og betyr hydrogen og R⁵ er en OH-gruppe,

eller

b2) oksydasjon av hydroksylgrupper i C-3 og C-11 stillingene av en aglykon-ring i henhold til en modifisert Moffat-Pfitzner-prosess som angitt ovenfor og avbeskyttelse, hvilket gir en forbindelse med den generelle formel (I), hvor A betyr en NH-gruppe og B samtidig betyr en C=O-gruppe eller A betyr en C=O-gruppe og B samtidig betyr en NH-gruppe, R^1 sammen med R^2 betyr et keton, R^3 og R^6 gjensidig er like og betyr hydrogen og R^4 sammen med R^5 betyr et keton,

10 eller

alternativt, forbindelser oppnådd i henhold til fremgangsmåten Ad1) kan fremstilles ved å underkaste forbindelsene fra trinnet Bb1) en omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i Aa),

15

eller

alternativt, forbindelser fra trinnet Ab) kan oppnås ved å endre sekvensen av reaksjonstrinnet på en slik måte at 6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 6-O-metyl-8a-aza-8a-homoerytromycin A først blir underkastet hydrolyse med sterke syrer som beskrevet i Ab) og deretter omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i Aa),

20

eller

25

alternativt, forbindelsene fra Ad2) kan oppnås ved at 3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-9a-aza-9a-homoerytromycin A eller 3-decladinosyl-3-okso-6-O-metyl-8a-aza-8a-homo-erytromycin A, blir underkastet omsetning med etylenkarbonat på samme måte som beskrevet i trinnet Aa),

30

og for å oppnå deres farmasøytisk akseptable addisjonssalter, blir de nye forbindelsene fra klassen av 6-O-metyl-9a-aza-9a-homo- og 6-O-metyl-8a-

aza-8a-homo-erytromyciner A med den generelle formel (I), hvor A, B, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ har betydningene ovenfor, omsatt med en minst ekvimolar mengde av en egnet uorganisk eller organisk syre så som saltsyre, jodhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, propionsyre, 5 trifluoreddiksyre, maleinsyre, sitronsyre, stearinsyre, ravsyre, etylravsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, laurylsulfonsyre og lignende, i et reaksjonsinert løsningsmiddel og ved isolering ved hjelp av filtrering hvis de er uoppløselige i det reaksjonsinerte løsningsmidlet eller utfelling ved hjelp av et ikke-løsningsmiddel eller avdampning av 10 løsningsmidlet, oftest ved lyofilisering.

25. Farmasøytisk preparat anvendelig for behandling av bakterieinfeksjoner hos mennesker og dyr, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter terapeutisk effektive mengder av en forbindelse med den generelle formel (I) eller dens 15 farmasøytisk akseptable addisjonssalter ifølge krav 1, i kombinasjon med en farmasøytisk akseptabel bærer.

26. Anvendelse av en forbindelse med den generelle formel (I) eller farmasøytisk akseptable addisjonssalter derav ifølge krav 1, i kombinasjon med 20 en farmasøytisk akseptabel bærer for fremstilling av et farmasøytisk preparat for behandling av bakterieinfeksjoner hos mennesker og dyr.