



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 150439

**[C] (45) PATENT MEDDELT
17. OKT. 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 H 17/08

(21) Patentsøknad nr. 811914

(22) Inngitt 05.06.81

(24) Løpedag 03.02.78

(62) Avdelt fra søknad nr 780390

(41) Alment tilgjengelig fra 07.08.78

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 09.07.84

(30) Prioritet begjært 04.02.77, USA, nr 765486

(54) Oppfinnelsens benevnelse Mellomprodukter for fremstilling av antibakterielt aktive oleandomycin-derivater.

(71)(73) Søker/Patenihaver PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY 10019,
USA.

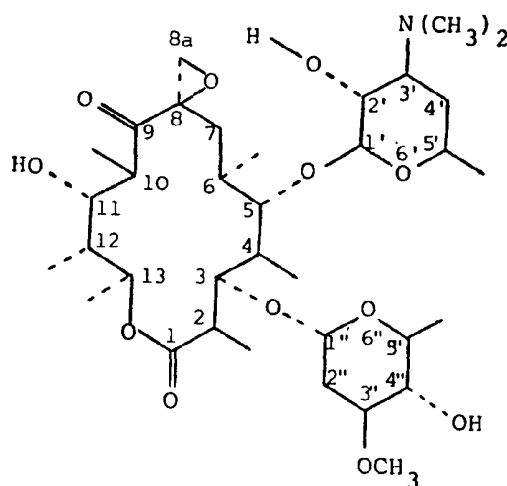
(72) Oppfinner FRANK CHRISTIAN SCIAVOLINO,
New London, CT,
USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Denne oppfinnelse angår nye mellomprodukter for fremstilling av antibakterielle oleandomycin-derivater.

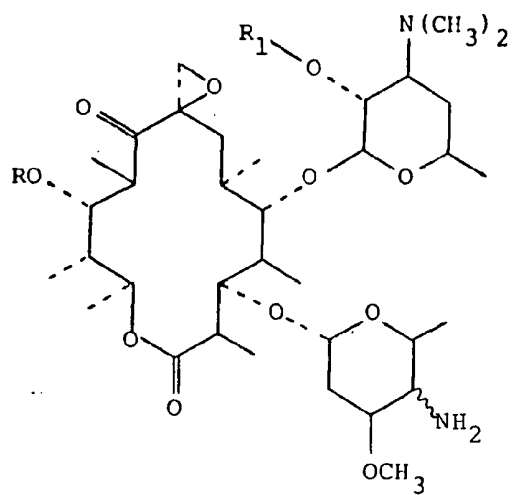
Oleandomycin, fremstilling derav i fermenteringsvæsker og anvendelse som et antibakterielt middel ble først beskrevet i US-patent 2.757.123. Det er kjent at den naturlig forekommende forbindelse har den følgende struktur:



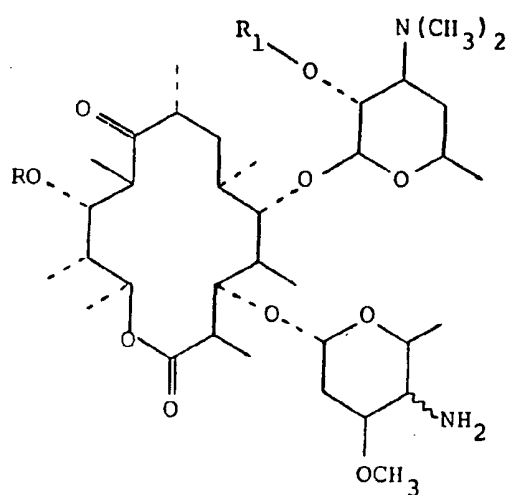
Det konvensjonelt godttatte nummereringssystem og den stereokjemiske angivelse for oleandomycin og lignende forbindelser er vist i en rekke stillinger.

Flere syntetiske modifikasjoner av denne forbindelse er kjent, særlig de hvor fra én til tre av de frie hydroksylgrupper i 2'-, 4"- og 11-stillingene er forestret som acetylestere. I tillegg er det i US-patent 3.022.219 beskrevet lignende modifikasjoner hvor acetylgruppene i de ovennevnte estere er erstattet med en annen, fortrinnsvis uforgrenet lavere alkanoylgruppe med 3 til 6 karbonatomer.

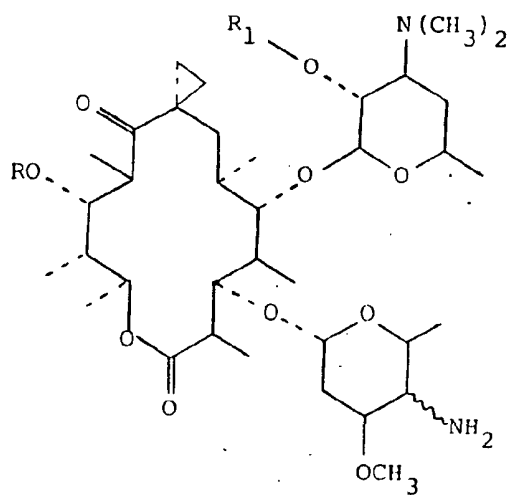
De halvsyntetiske oleandomycin-antibakterielle midler som kan fremstilles ved hjelp av mellomproduktene ifølge oppfinnelsen, har formlene:



IV



V

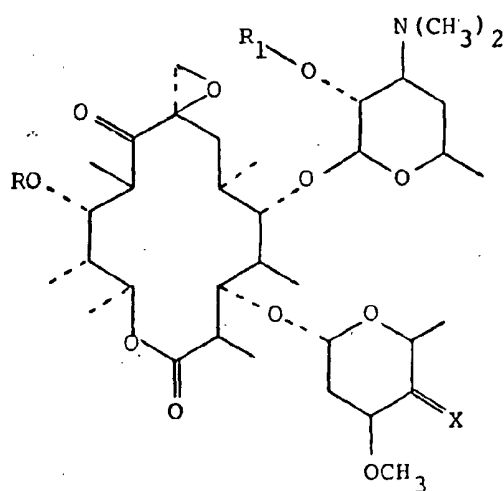


VI

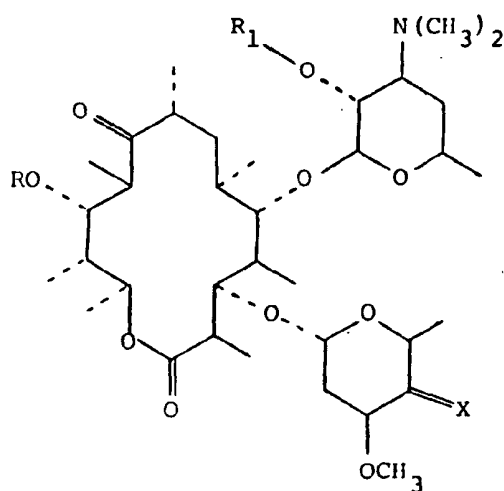
og de farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav, hvor R og R_1 hver er hydrogen eller alkanoyl med 2 til 3 karbonatomer;

Fremstillingen er omtalt i norsk patent nr. 145.955.

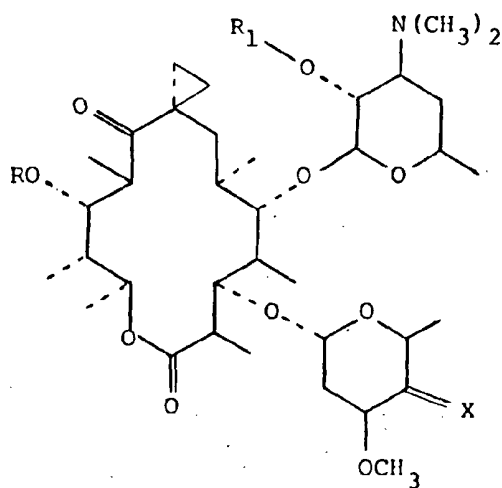
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, som er nyttige som mellomprodukter som fører til de antibakterielle forbindelser med formlene IV, V og VI, er de som har formlene:



I



II



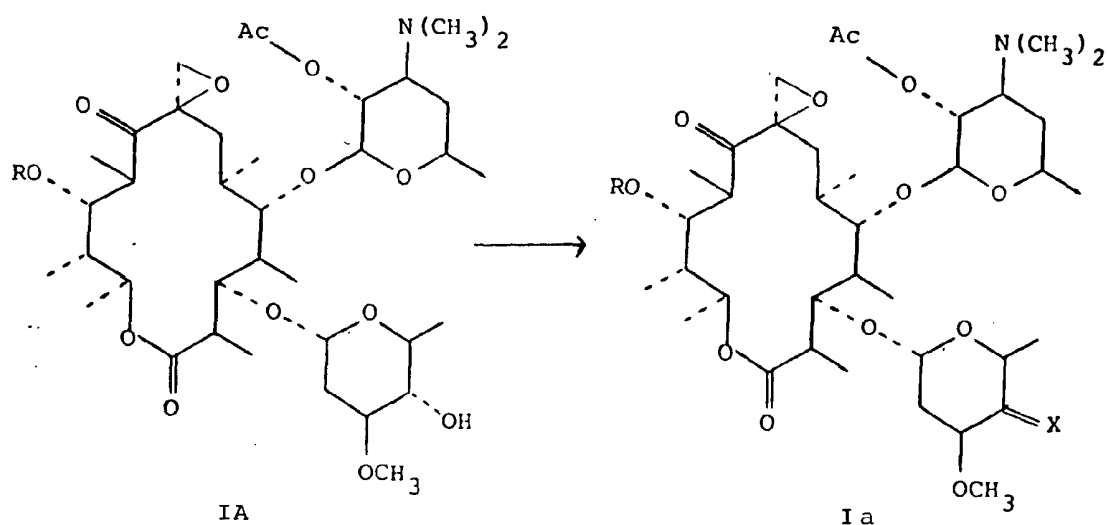
III

hvor R og R_1 hver er hydrogen eller alkanoyl med fra 2 til 3 karbonatomer; og X er O, N-OH, N- OCH_3 eller N-O-CO CH_3 .

150439

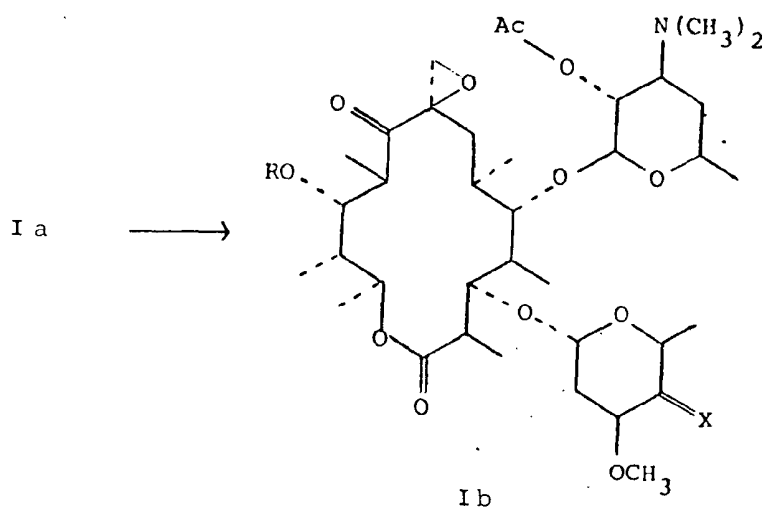
4

Syntesen av 4"-deoksy-4"-amino-oleandomycin-avlede
antibakterielle midler ved å starte med et 11,2'-dialkanoyl-
eller 2'-alkanoyloleandomycin, kan illustreres ved hjelp av det
følgende skjema:



(R = hydrogen eller alkanoyl med
2 til 3 karbonatomer; Ac =
alkanoyl med 2 til 3 karbonatomer)

(X = O)



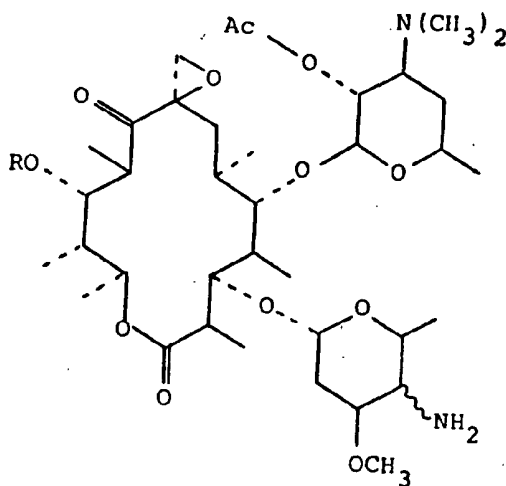
(X = N-OH, N-OCH₃ eller N-O-COCH₃)

(forts)

Ib

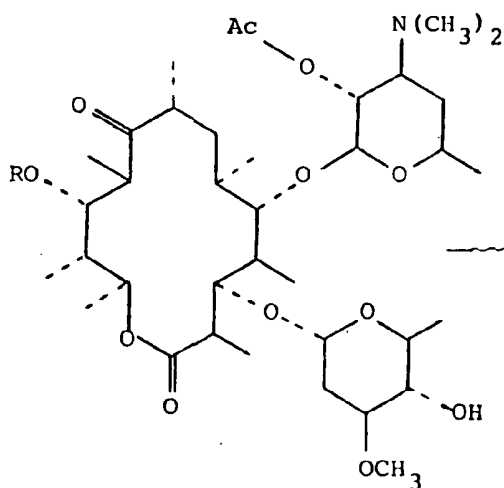


(X = N-OH, N-OCH₃ eller
N-OCOCH₃)

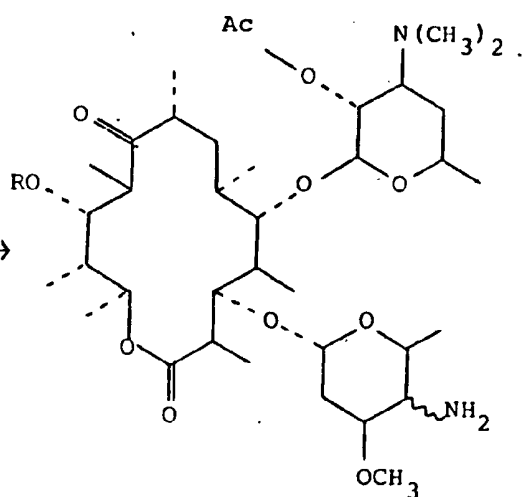


IV

Det ovenfor beskrevne skjema gjelder på samme måte for
omdannelse av forbindelsene IIA og IIIA til henholdsvis
produktene V og VI, hvor nevnte forbindelser har formlene:

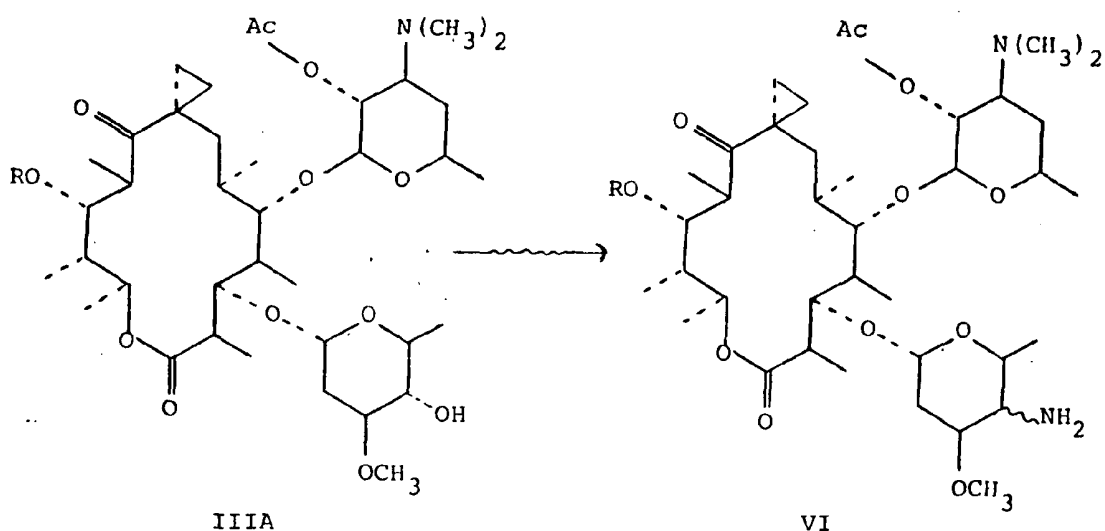


IIA



V

og



hvor R og Ac er som tidligere angitt.

Den første reaksjon i disse reaksjonsforløp er den selektive oksydasjon av 4"-hydroksygruppen, og dette er fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen. Nevnte fremgangsmåte omfatter at forbindelsene IA, IIA eller IIIA omsettes med N-klorsuccinimid og dimetylsulfid, fulgt av tilsetning av et tertiært amin, så som trietylamin.

I praksis blandes først N-klorsuccinimid og dimetylsulfid i et reaksjonsinert oppløsningsmiddel ved ca. 0°C. Etter 10 til 20 minutter reguleres den resulterende blandings temperatur til ca. 0 til -25°C, og substratet IA, IIA eller IIIA tilsettes mens den ovennevnte temperatur opprettholdes. Etter en reaksjonstid på 2 til 4 timer tilsettes det tertiære amin, og kjølebadet fjernes.

Med hensyn til mengdene av reaksjonskomponentene, vil det for hvert mol alkohol-substrat som anvendes, være nødvendig med ett mol av hver av N-klorsuccinimid og dimetylsulfid. Eksperimentelt er det hensiktsmessig å anvende et 1-20 gangers overskudd av succinimid- og sulfid-reaksjonskomponentene for å fremskynde omsetningen. Det tertiære amin som anvendes, bør svare til den molare mengde av det anvendte succinimid.

Det reaksjonsinerte oppløsningsmiddel som anvendes ved fremgangsmåten, bør være et som i vesentlig grad solubiliserer reaksjonskomponentene og ikke reagerer i noen vesentlig utstrekning med hverken reaksjonskomponentene eller de dannede produkter. Eftersom omsetningen utføres ved ca. 0 til -25°C , foretrekkes at oppløsningsmidlet i tillegg til å ha de ovennevnte egenskaper, også har et frysepunkt under reaksjonstemperaturen. Slike oppløsningsmidler eller blandinger derav som oppfyller disse kriterier, er toluen, etylacetat, kloroform, metylenklorid eller tetrahydrofuran. Oppløsningsmidler som fyller de ovennevnte krav, men som har et frysepunkt over reaksjonstemperaturen, kan også anvendes i mindre mengder sammen med ett eller flere av de foretrukne oppløsningsmidler. Det særlig foretrukne oppløsningsmiddel for fremgangsmåten er toluen inneholdende benzen.

Fremgangsmåten må ansees som eiendommelig eftersom oksydasjonen finner sted i 4"-stillingen, mens 11-stillingen forblir praktisk talt upåvirket når R er hydrogen.

Fjernelse av alkanoylgruppen i 2'-stillingen utføres ved en solvolyse-reaksjon hvor den 2'-alkanoyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-beslektede forbindelse omrøres med et overskudd av metanol natten over ved romtemperatur. Fjernelse av metanolen og påfølgende rensning av residuet gir forbindelser med formlene I, II eller III hvor R_1 er hydrogen og X er O.

Hydroksygruppene i stillingene 11 ($R = H$) og 2' ($R_1 = H$) i ketonene ($X = O$) I, II eller III kan acyleres ved å behandle nevnte forbindelser med 2 mol pyridin og et overskudd av alkansyreanhydridet ved isbad-temperatur. I praksis settes den hydroksylholdige forbindelse til avkjølt alkansyreanhydrid, fulgt av tilsetning av pyridin. Når tilsetningene er fullstendige, fjernes isbadet, og blandingen omrøres natten over ved romtemperatur. Produktet erholdes ved hydrolyse av reaksjonsblandingen med vann og påfølgende ekstraksjon av produktet med etylacetat. Alternativt kan overskudd av alkansyreanhydrid-oppløsningsmiddel fjernes under vakuum, og det gjenværende materiale renses på vanlig måte.

Stereokjemien hos utgangsmaterialene som fører til de antibakterielle midler, er slik som i det naturlige materiale. Oksydasjonen av 4"-hydroksylgruppen til et keton og den påfølgende omdannelse av ketonet til 4"-aminene gjør det mulig for stereokjemien for 4"-substituenten å forandre seg fra hva den var hos

det naturlige produkt. Når forbindelsene I ($Y = O$) og II omdannes til aminer ved en av de ovenfor beskrevne fremgangsmåter, er det således mulig at to epimere aminer dannes. Eksperimentelt er det iaktatt at begge epimere aminer er til stede i sluttproduktet i varierende forhold avhengig av valg av syntesemetode. Hvis det isolerte produkt består overveiende av en av epimerene, kan denne epimer renses ved gjentatt omkrystallisering fra et egnet oppløsningsmiddel til et konstant smeltepunkt. Den annen epimer, den som er til stede i mindre mengder i det opprinnelig isolerte, faste materiale, er det overveiende produkt i moderluten. Den kan utvinnes fra denne ved metoder som er kjent for fagfolk, f.eks. ved inndampning av moderluten og gjentatt omkrystallisering av residuet til et produkt med konstant smeltepunkt eller ved kromatografi.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Dimetylsulfid (0,337 ml) settes til en uklar oppløsning av 467 mg N-klorsuccinimid i 20 ml toluen og 6 ml benzen avkjølt til -5°C og holdes under en nitrogenatmosfære. Etter omrøring ved 0°C i 20 minutter avkjøles blandingen til -25°C , og 1,46 g 2'-acetyl-oleandomycin og 15 ml toluen tilsettes. Omrøring fortsettes i 2 timer ved -20°C fulgt av tilsetning av 0,46 ml trietylamin. Reaksjonsblandingen holdes ved -20°C i ytterligere 5 minutter og får derefter varmes opp til 0°C . Blandingen helles under omrøring i 50 ml vann og 50 ml etylacetat. Den vandige blandings pH-verdi reguleres til 9,5 ved tilsetning av vandig natriumhydroksydoppløsning. Det organiske lag fraskilles derefter, tørres over natriumsulfat og konsentreres i vakuum til et hvitt skum (1,5 g). Utgnidning med dietyleter gir 864 mg råprodukt som ved omkrystallisering to ganger fra metylenklorid-dietyleter gir 212 mg av det rene produkt, sm.p. $183-185,5^{\circ}\text{C}$.

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{O}_{13}\text{N}$: C 61,1, H 8,5, N 1,9.

Funnet: C 60,9, H 8,4, N 1,9.

NMR (δ , CDCl_3): 5,60 (1H) m, 3,50 (3H) s, 2,73 (2H) m, 2,23 (6H) s og 2,03 (3H) s.

Under anvendelse av den ovenfor beskrevne fremgangsmåte og ved å starte med 2'-propionyl-oleandomycin, får man 2'-propionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin.

Eksempel 2

4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

En oppløsning av 1,0 g 2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 20 ml metanol omrøres ved romtemperatur natten over. Oppløsningen konsentreres i vakuum for å gi det ønskede produkt som et hvitt skum, 937 mg.

NMR (δ , CDCl_3): 5,60 (1H) m, 3,50 (3H) s, 2,85 (2H) m og 2,26 (6H) s.

Eksempel 3

11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

A. Via acetylering

Til 4,0 ml eddiksyreanhydrid under en nitrogenatmosfære og avkjølt til 0°C i et isbad, settes 727 mg 2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin. Etter 5 minutter tilsettes 0,158 ml pyridin, og den uklare suspensjon omrøres natten over ved romtemperatur. Den resulterende oppløsning bråkjøles i vann med et etylacetat-lag på toppen, og pH reguleres til 7,2 ved tilsetning av fast natriumbikarbonat og derefter til 9,5 under anvendelse av 1N natriumhydroksydoppløsning. Det organiske lag fraskilles, vaskes suksessivt med vann og en mettet saltoppløsning og tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet under redusert trykk gir 588 mg av det ønskede produkt.

NMR (δ , CDCl_3): 3,48 (3H) s, 2,63 (2H) m, 2,26 (6H) s og 2,06 (6H) s.

Ved gjentakelse av denne fremgangsmåte under anvendelse av det nødvendige 2'-alkanoyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin og acyleringsreagens, syntetiseres de følgende forbindelser: 11-acetyl-2'-propionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin, 11-propionyl-2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin og 11,2'-dipropionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin.

B. Via oksydasjon

Til 4,5 g N-klorsuccinimid, 50 ml benzen og 150 ml toluen i en tørr kolbe utstyrt med en magnetrører og nitrogeninnløp og avkjølt til -5°C , settes 3,36 ml dimetylsulfid. Etter omrøring ved 0°C i 20 minutter avkjøles innholdet til -25°C og behandles med 5,0 g 11,2'-diacetyl-oleandomycin i 100 ml toluen. Avkjøling og omrøring fortsettes i 2 timer, fulgt av tilsetning av 4,73 ml trietylamin. Reaksjonsblandingen omrøres ved 0°C i 15 minutter og helles derefter i 500 ml vann. pH reguleres til 9,5 med 1N vandig natriumhydroksyd, og det organiske lag fraskilles, vaskes med vann og en saltoppløsning og tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum gir 4,9 g (98%) av det ønskede produkt, identisk med det som er fremstilt i eksempel 3A, som et skum.

NMR (δ , CDCl_3): 3,48 (3H) s, 2,61 (2H) m, 2,23 (6H) s og 2,03 (6H) s.

Eksempel 4**11-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin**

En oppløsning av 4,0 g 11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 75 ml metanol omrøres ved romtemperatur natten over. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk for å gi produktet som et skum. En dietyleter-oppløsning av residuet gir ved behandling med heksan 2,6 g av produktet som et hvitt, fast stoff, sm.p. $112-117^{\circ}\text{C}$.

NMR (δ , CDCl_3): 3,43 (3H) s, 2,60 (2H) m, 2,23 (6H) s og 2,01 (3H) s.

Ved å anvende 11,2'-dipropionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin eller 11-propionyl-2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin ved den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, fremstilles tilsvarende 11-propionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin.

Eksempel 5**11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin**

En reaksjonsblanding inneholdende 1,0 g 11,2'-diacetyl-oleandomycin, 7,09 ml dimetylsulfoksyd og 9,44 ml eddiksyreanhydrid omrøres ved romtemperatur i 4 dager. Den resulterende, gule oppløsning settes til vann med et benzenlag på toppen. pH reguleres derefter med vandig 1N natriumhydroksyd til 9,5, og det organiske lag fraskilles, tørres over natriumsulfat og konsentreres i vakuum til tørrhet. Det gule, oljeaktige skum (1,14 g) kromatograferes over 20 g silikagel under anvendelse av

kloroform-aceton/9:1 som elueringsmiddel. Fjernelse av oppløsningsmidlet fra fraksjonene gir 800 mg av det ønskede produkt og 110 mg biprodukt.

Når 11-acetyl-2'-propionyl-oleandomycin, 11,2'-dipropionyl-oleandomycin eller 11-propionyl-2'-acetyl-oleandomycin på tilsvarende måte anvendes som utgangsmateriale ved den ovenfor beskrevne oksydasjonsprosess, får man henholdsvis 11-acetyl-2'-propionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin, 11,2'-dipropionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin og 11-propionyl-2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin.

Eksempel 6

2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Til en tørr kolbe utstyrt med en magnetrører og nitrogen-innløp og inneholdende 11,6 g N-klorsuccinimid, 750 ml toluen og 250 ml benzen og avkjølt til -5°C , settes 6,0 ml dimetylsulfid, og den resulterende oppløsning omrøres i 20 minutter. Temperaturen senkes videre til -20°C , og 25 g 2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-oleandomycin i 500 ml toluen tilsettes. Etter omrøring i 2 timer ved -20°C tilsettes 11,4 ml trietylamin, og reaksjonsblandingen får gradvis oppvarmes til 0°C . Den helles derefter i 1500 ml vann og pH reguleres til 9,5 med 1N natriumhydroksydoppløsning. Det organiske lag fraskilles, vaskes suksessivt med vann (3 x) og en mettet saltoppløsning (1 x) og tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet under redusert trykk gir et skum, som ved omkrystallisering fra dietyleter gir 13 g (52%) av det rene produkt, sm.p. $197 - 199^{\circ}\text{C}$.

NMR (δ , CDCl_3): 5,11 (1H) m, 3,51 (3H) s, 2,25 (6H) s og 2,03 (3H) s.

Eksempel 7

8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

En suspensjon av 2,0 g 2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 100 ml metanol omrøres ved romtemperatur i 20 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk for å gi 1,8 g av det ønskede produkt som et hvitt skum.

NMR (δ , CDCl_3): 5,30 (1H), m, 3,51 (3H) s og 2,26 (6H) s.

Eksempel 811,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Til en suspensjon av 13,0 g 2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 65,0 ml eddiksyreanhydrid avkjølt i et isbad settes 2,8 ml pyridin. Badet fjernes, og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur natten over. Den resulterende oppløsning settes derefter til 500 ml vann og 300 ml etylacetat. pH reguleres til 7,0 med fast natriumbikarbonat og derefter til 9,5 med 4N vandig natriumhydroksyd. Det organiske lag fraskilles, vaskes med vann (2 x) og saltoppløsning (1 x) og tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum gir råproduktet som et skum.

Eftersom resultatene av kromatografiske undersøkelser av råproduktet tyder på at omsetningen ikke er fullstendig, blandes det rå skum påny med 28 ml pyridin og 79 ml eddiksyreanhydrid og omrøres ved romtemperatur i 72 timer. Reaksjonsblandingen opparbeides som ovenfor for å gi 12,4 g av det ønskede produkt. NMR (δ , CDCl₃): 3,51 (3H) s, 2,26 (6H) s og 2,10 (6H) s.

Eksempel 911-propionyl-2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Fremgangsmåten ifølge eksempel 8 gjentas ved å starte med 6,5 g 2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin, 40 ml propionsyreanhydrid og 14 ml pyridin. Etter en reaksjonstid på 72 timer opparbeides blandingen som angitt i eksempel 8 for å gi det ønskede produkt.

Eksempel 1011-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

En oppløsning av 11,5 g 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 100 ml metanol omrøres natten over ved romtemperatur. Konsentrering av reaksjonsblandingen til tørrhet under redusert trykk gir 10,6 g av råproduktet som et skum. Det rå materiale oppløses i kloroform og anbringes på en silikagelkolonne. Etter at 3 liter kloroform har passert gjennom kolonnen elueres produktet med kloroform/

metanol (19:1). 800 dråpefraksjoner opptas på en automatisk fraksjonsoppsamler. Fraksjonene 50-56, 57-62, 63-69 og 70-80 blandes og konsentreres til tørrhet i vakuum for å gi 2,9 g av det rene produkt.

NMR (δ , CDCl_3): 3,55 (3H) s, 2,31 (6H) s og 2,05 (3H) s.

Eksempel 11

11-propionyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4-okso-oleandomycin

Ved å starte med 11-propionyl-2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin fra eksempel 9 og å følge fremgangsmåten ifølge eksempel 10, fremstilles den ønskede forbindelse.

Eksempel 12

2'-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-oleandomycin

Til en oppløsning av 5,0 g 8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-oleandomycin i 15 ml benzen settes 0,73 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende reaksjonsblanding omrøres ved omgivelsestemperatur i 1,5 timer. Oppløsningen settes til 100 ml vann, og pH reguleres til 7,5 med fast natriumbikarbonat og derefter til 9,5 med 1N vandig natriumhydroksyd. Etter 10 minutters omrøring fraskilles det organiske lag, vaskes suksessivt med vann (2 x) og en mettet saltoppløsning (1 x) og tørres derefter over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet under redusert trykk gir 4,9 g av det ønskede produkt, sm.p. 202-204°C.

NMR (δ , CDCl_3): 5,05 (1H) m, 3,40 (3H) s, 2,25 (6H) s og 2,05 (3H) s.

Ved å erstatte eddiksyreanhydridet med en ekvivalent mengde propionsyreanhydrid fremstilles på tilsvarende måte 2'-propionyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-oleandomycin.

Eksempel 13

2'-propionyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Til en oppløsning av 375 ml toluen og 125 ml benzen settes 5,8 g N-klorosuccinimid, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 15 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles til -5°C, og 3,0 ml dimetylsulfid tilsettes, og omrøring fortsettes i ytterligere 20 minutter. Temperaturen senkes til -20°C, fulgt av

150439

14

tilsetning av 12,8 g 2'-propionyl-8,8a-deoksy-8,8a-dihydro-oleandomycin i 250 ml toluen. Etter 2 timer tilsettes 5,7 ml dietylamin, og kjølebadet fjernes. Når reaksjonstemperaturen når 0°C, bråkjøles blandingen i 750 ml vann. pH reguleres til 9,5 med 1N natriumhydroksydoppløsning, og det organiske lag fraskilles. Etter vasking med vann (3 x) og en mettet saltoppløsning, blir det organiske lag tørret og konsentrert under redusert trykk for å gi det ønskede produkt.

Eksempel 14

11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

Til en uklar oppløsning av 434 mg N-klorsuccinimid i 15 ml toluen og 5 ml benzen avkjølt til -5°C settes 0,327 ml dimetylsulfid. Etter omrøring i 20 minutter ved 0°C avkjøles reaksjonsblandingens til -25°C, og 500 mg 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-oleandomycin og 10 ml toluen tilsettes. Omrøring fortsettes i 2 timer ved -20°C, fulgt av tilsetning av 0,46 ml trietylamin og 1 ml toluen. Kjølebadet fjernes, og reaksjonsblandingens oppvarmes til 0°C. Den helles derefter i 50 ml vann og 50 ml etylacetat. pH reguleres omhyggelig til 9,5, og det organiske lag fraskilles, tørres og konsentreres til tørrhet. På denne måte får man 520 mg (100%) av det noe våte, ønskede produkt som et hvitt skum.

NMR (δ , CDCl_3): 3,50 (3H) s, 2,30 (6H) s, 2,06 (6H) s og 0,58 (4H) m.

Eksempel 15

11-acetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

En oppløsning av 400 mg 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin i 10 ml metanol, etter omrøring ved romtemperatur natten over, konsentreres under vakuum for å gi 270 mg av det ønskede produkt.

NMR (δ , CDCl_3): 3,46 (3H) s, 2,26 (6H) s, 2,03 (3H) s og 0,56 (4H) m.

Eksempel 1611,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin

I en tørr kolbe utstyrt med et nitrogeninnløp, innføres 18 ml metylendiklorid og 1,97 ml dimetylsulfoksyd, og den resulterende oppløsning avkjøles til -60°C . Trifluoreddiksyreanhydrid (3,9 ml) tilsettes gradvis, og omrøring fortsettes under avkjøling i 10 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles videre til -70°C , og 5,34 g 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-oleandomycin i 27 ml metylendiklorid tilsettes dråpevis med en slik hastighet at temperaturen ikke stiger over -50°C . Etter at reaksjonsblandingen er avkjølt tilbake til -70°C , tilsettes 9,69 ml trietylamin, og avkjøling fortsettes i 10 minutter. Reaksjonsblandingen får oppvarmes til -10°C og helles derefter i 75 ml vann. pH reguleres til 9,5 med 1N natriumhydroksydoppløsning, og metylendikloridet fraskilles. Det organiske lag vaskes derefter med vann (2 x 30 ml) og en mettet saltoppløsning (1 x 20 ml) og tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum gir 6,2 g produkt som bortsett fra en spor-mengde av forurensninger er identisk med produktet fra eksempel 14.

Eksempel 1711,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim

Til en oppløsning av 18,1 g hydroksylamin-hydroklorid i 300 ml vann og 200 ml metanol settes 50 g 11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin, og reaksjonsblandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Den resulterende oppløsning settes til vann, og pH reguleres derefter til 7,5 med fast natriumbikarbonat og derefter til 9,5 med 1N natriumhydroksyd. Produktet ekstraheres inn i etylacetat, og de tørrede ekstrakter konsentreres til ca. 170 ml. Heksan settes til den oppvarmede etylacetatoppløsning til uklarhetspunktet, og den uklare oppløsning avkjøles. Det utfelte produkt filtreres og tørres, 29,8 g, sm.p. $223,5-225^{\circ}\text{C}$. NMR (δ , CDCl_3): 3,30 (3H) s, 2,65 (2H) m, 2,35 (6H) s og 2,10 (3H) s.

Ved å starte med O-acetylhydroksylamin-hydroklorid og det passende keton og å følge den ovenfor beskrevne fremgangsmåte, får man på tilsvarende måte 2'-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-acetyloksim og 2'-propionyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-acetyloksim.

150439

16

Eksempel 1811-acetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim

En oppløsning av 500 mg 11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim i 100 ml metanol, etter omrøring i 72 timer ved romtemperatur, konsentreres til tørrhet under redusert trykk. Det resulterende skum omkrystalliseres fra etylacetat-heksan, 372 mg, sm.p. 184-186°C.

NMR (δ , CDCl_3): 3,30 (3H) s, 2,66 (2H) m, 2,36 (6H) s og 2,10 (3H) s.

Eksempel 1911,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-acetyloksim

Til en omrørt, uklar oppløsning av 20 g 11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim i 250 ml benzen settes 8,21 ml pyridin, fulgt av 9,62 ml eddiksyreanhydrid, og den resulterende reaksjonsblanding omrøres ved romtemperatur natten over. Opp-løsningen helles i vann, og etter yasking suksessivt med vann og en mettett saltoppløsning og tørring, konsentreres det organiske lag til tørrhet. Omkrystallisering av det gjenværende skum fra etylacetat-heksan gir 13,4 g av det rene produkt, sm.p. 198-202°C.

NMR (δ , CDCl_3): 3,38 (3H) s, 2,66 (2H) m, 2,33 (6H) s, 2,26 (3H) s og 2,10 (6H) s.

Eksempel 2011,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-metyloksim

Til 50 ml vann og 50 ml metanol settes 1,25 g metoksyamin-hydroklorid og 2,5 g 11,2'-diacetyl-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin og den resulterende reaksjonsblanding omrøres ved romtemperatur natten over. Oppløsningen settes til vann, og pH reguleres til 7,5 med fast natriumbikarbonat og derefter til 9,5 med 1N vandig natriumhydroksydoopløsning. Produktet ekstraheres inn i etylacetat, og ekstrakten tørres over natriumsulfat. Fjernelse av oppløsningsmidlet i vakuum gir 2,4 g av det ønskede produkt som et hvitt skum.

NMR (δ , CDCl_3): 3,88 (3H) s, 3,26 (3H) s, 2,56 (2H) m, 2,30 (6H) s og 2,06 (6H) s.

Eksempel 2111,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-metyloksim

En oppløsning av 90 mg 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin og 45 mg metoksyaminhydroklorid i 2 ml vann og 2 ml metanol omrøres ved romtemperatur natten over. Oppløsningen helles i vann, og pH reguleres til 7,5 og 9,5 med henholdsvis fast natriumbikarbonat og 1N natriumhydroksyd. Produktet ekstraheres med etylacetat, og det organiske lag tørres derefter og konsentreres for å gi 89,2 mg av det ønskede produkt.

NMR (δ , CDCl_3): 5,56 (3H) s, 3,33 (1,5H) s, 3,26 (1,5H) s, 2,28 (6H) s, 2,06 (6H) s og 0,56 (4H) m.

Eksempel 2211,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim

Fremgangsmåten ifølge eksempel 33 gjentas under anvendelse av 10,0 g 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin, 3,4 g hydroksylaminhydroklorid, 50 ml metanol og 50 ml vann hvorved man etter opparbeidelse får 9,2 g av det ønskede produkt som kan renses videre ved omkrystallisering fra etylacetat, sm.p. 177-180°C.

NMR (δ , CDCl_3): 3,35 (1,5H) s, 3,25 (1,5H) s, 2,33 (6H) s, 2,06 (6H) s og 0,53 (4H) m.

Eksempel 2311,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-O-acetyloksim

Til en suspensjon av 1,0 g 11,2'-diacetyl-8,8a-deoksy-8,8a-metylen-4"-deoksy-4"-okso-oleandomycin-oksim i 10 ml benzen settes 0,18 ml pyridin fulgt av 0,24 ml eddiksyreanhydrid. Etter 2 timers omrøring ved romtemperatur tilsettes ytterligere 0,09 ml pyridin og 0,12 ml eddiksyreanhydrid, og omrøring fortsettes natten over. Reaksjonsblandingen helles i vann, og pH reguleres til 7,5 og derefter til 9,5 ved tilsetning av henholdsvis fast natriumbikarbonat og 1N natriumhydroksyd. Benzenlaget fraskilles,

150439

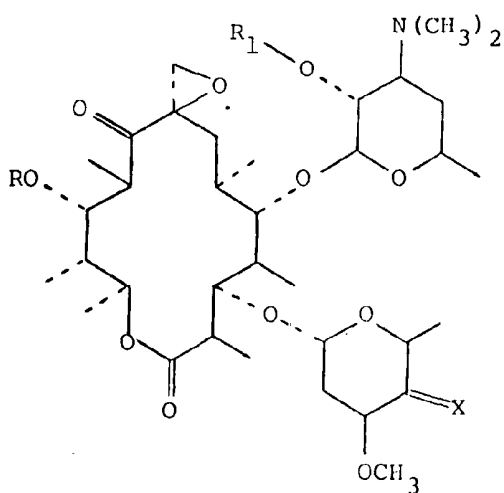
18

tørres over natriumsulfat og konsentreres til tørrhet under vakuum for å gi 890 mg av det ønskede produkt.

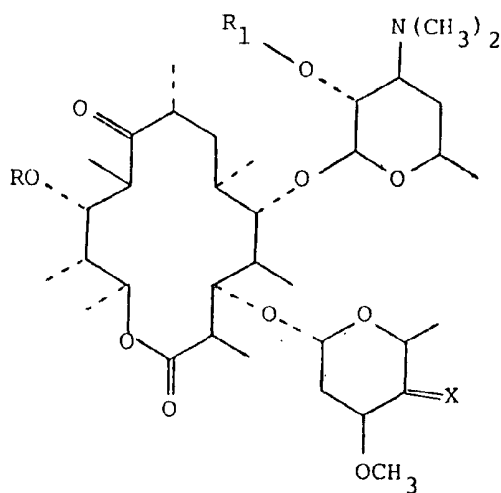
NMR (δ , CDCl_3): 3,31 (1,5H) s, 3,25 (1,5H) s, 2,25 (6H) s, 2,16 (3H) s, 2,01 (6H) s og 0,55 (4H) m.

P a t e n t k r a v

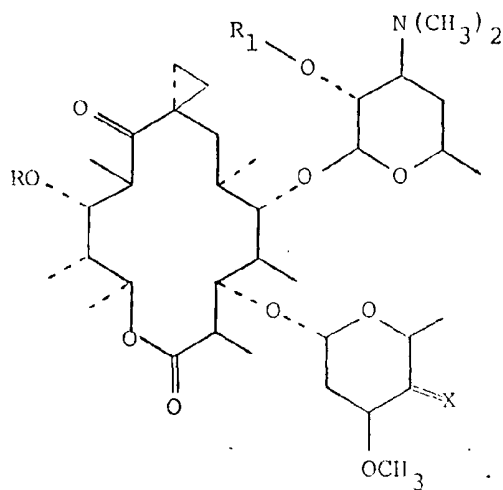
1. Forbindelse for anvendelse som mellomprodukt ved fremstilling av antibakterielt aktive oleandomycin-derivater, karakterisert ved formelen



I



II



III

hvor R og R_1 hver er hydrogen eller alkanoyl med 2 til 3 karbon-
atomer; og X er O, N-OH, N-OCH₃ eller N-OCOCH₃.

2. Forbindelse som angitt i krav 1, formel I,
karakterisert ved at R er acetyl, R_1 er
hydrogen, og X er O.

3. Forbindelse som angitt i krav 1, formel I,
karakterisert ved at R og R_1 hver er hydrogen,
og X er O.

4. Forbindelse som angitt i krav 1, formel I,
karakterisert ved at R er hydrogen, R_1 er
acetyl, og X er O.

5. Forbindelse som angitt i krav 1, formel II,
karakterisert ved at R er acetyl, R_1 er
hydrogen, og X er O.

6. Forbindelse som angitt i krav 1, formel II,
karakterisert ved at R og R_1 hver er hydrogen,
og X er O.