

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 153761 B

(21) Patentansøgning nr.: 2609/82

(51) Int.Cl.⁴ C 07 H 17/08

(22) Indleveringsdag: 10 jun 1982

(24) Løbedag: 15 nov 1978

(41) Alm. tilgængelig: 10 jun 1982

(44) Fremlagt: 29 aug 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 5077/78

(30) Prioritet: 03 jan 1978 US 866722 29 aug 1978 US 937640

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; NY, US

(72) Opfinder: Frank Christian *Sciavolino; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4'-deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin og erythromycyliminderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved denne fremgangsmåde

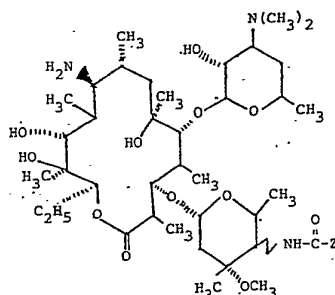
(56) Fremdragne publikationer

GB pat. nr. 1100504

(57) Sammendrag:

2609-82

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4"-deoxy-4"-acylamidoderivater og erythromycylamin, hvilke derivater har formelen

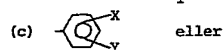
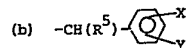
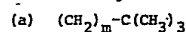


DK 153/61 B

fortsættes

hvor Z betegner

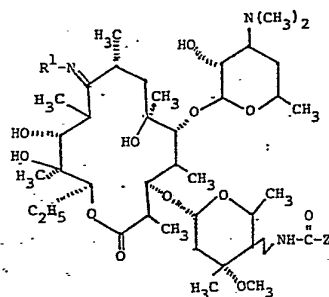
2609-82



(d) $(CH_2)_m$ -heterocyclyl, hvor

m er 0 eller 1,

R^5 er hydrogen, chlor, hydroxy, methyl, amino eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, X er hydrogen, chlor, brom, fluor, alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer, Y har samme betydning som X eller er trifluormethyl eller carbalkoxy med fra 2 til 5 carbonatomer, og heterocyclyl er thienyl, pyridyl, pyrazinyl, furyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyrrolyl, thiadiazolyl eller monomethylderivater af nævnte heterocycliske grupper, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, kendetegnet ved, at man reducerer en forbindelse med formlen



hvor R^1 betegner hydrogen eller hydroxy, og Z har den ovennævnte betydning, hvorefter den opnåede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 4"-deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin, hvilke derivater har den i krav 1's indledning angivne formel I, eller 5 farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, hvilken fremgangsmåde er kendetegnet ved det i krav 1's kendetegnende del anførte. Opfindelsen angår desuden hidtil ukendte erythromycyliminderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, hvilke derivater er ejendommelige ved, at de 10 har den i krav 3 angivne formel II.

Oleandomycin og erythromycin er macrolide antibiotica produceret ved fermentering og beskrevet i henholdsvis US-patentskrifterne nr. 2.757.123 og nr. 2.653.899, Talrige 15 derivater af oleandomycin og af erythromycin A og B er blevet fremstillet i bestræbelse på at modificere deres biologiske og/eller farmakodynamiske egenskaber.

Ved fremstillingen af derivater af oleandomycin har man først og fremmest koncentreret sig om dannelsen 20 af estere af en eller flere af de i 2'-, 4"- og 11-stillingerne siddende hydroxygrupper. Mono-, di- og triacyl-estere, hvori acyldelen er afledet af en lavere aliphatisk carbonhydrid-monocarboxylsyre med fra 2 til 6 carbonatomer, er beskrevet i US-patentskrift nr. 3.022.219. 25 Aminohydrinderivater af oleandomycin er rapporteret af Kastons, et.al., Khim. Geterosikl. Soedin (2) 168-71 (1974); C.A. 80, 145986n (1974). Forbindelserne, for hvilke der ikke er rapporteret nogen nyttig anvendelse, fremstilles ved at behandle oleandomycin med en dialkylamin eller en heterocyclisk amin i et forseglet rør i 20 timer ved 30°C. Epoxiddelen i 8-stillingen er reaktionsstedet.

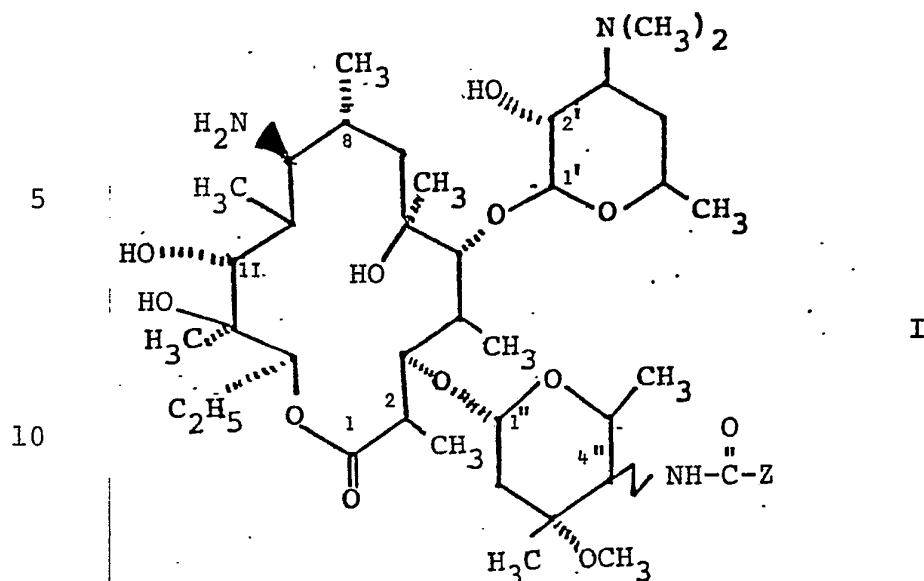
Forskellige monoestere og cycliske anhydrider af erythromycin er rapporteret i Antibiotics Annual, 1953-1954, Proc. Symposium Antibiotics (Washington, D.C.), 35 henholdsvis side 500-513 og 514-521. US-patentskrift nr. 3.417.077 beskriver den cycliske carbonatester af erythromycin A, reaktionsproduktet af erythromycin A og ethylen-

carbonat, som et aktivt, antibakterielt middel. US-patentskrift nr. 3.884.903 beskriver 4"-deoxy-4"-oxo-erythromycin-A- og -B-derivater som nyttige antibiotica.

9-Aminoderivatet af erythromycin A, betegnet som
5 erythromycylamin, er i vidtgående grad blevet undersøgt og omdannet til derivater. Erythromycylamin er således beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.100.504 som havende antibakteriel virkning. Sulfonamidderivater af erythromycylamin er beskrevet i US-patentskrift nr.
10 3.983.103 som antibakterielle midler. N-alkylderivater af erythromycylamin rapporteres af Ryden, et al., J. Med. Chem., 16, 1059 (1973), at have in vitro og in vivo antibakteriel virkning.

Det har nu vist sig, at de omhandlede 4"-deoxy-
15 4"-acylamidoderivater af erythromycylamin udviser værdifuld antibakteriel virkning såvel in vitro som in vivo ved administrering ad parenteral og oral vej, navnlig mod Gram-positive mikroorganismer. Mange af de heri beskrevne forbindelser udviser desuden virkning mod
20 Gram-negative mikroorganismer. Selv om de omhandlede 4"-deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin ifølge nedenstående forsøgsdata kun i enkelte tilfælde har lige så god eller bedre antibakteriel virkning end erythromycylamin, er deres antibakterielle virkning
25 for så vidt overraskende, som de epimere 4"-aminoderivater af erythromycin A er inaktive in vivo ved oral administrering, jf. nedenstående forsøgsdata.

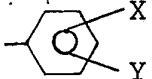
De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har nedenstående formel I, hvori bølge-
30 linien, hvormed acylaminogruppen er tilknyttet i 4"-stillingen, er fælles for og omfatter begge epimere former:



hvor Z betegner

(a) $-(CH_2)_m-C(CH_3)_3$,

(b) $-CH(R^5)-$ ,

(c)  eller

(d) $-(CH_2)_m$ -heterocyclyl, hvor

m er 0 eller 1,

R^5 er hydrogen, chlor, hydroxy, methyl, amino eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer,

X er hydrogen, chlor, brom, fluor, alkyl med fra 1 til 4 carbonatomer eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer,

Y har samme betydning som X eller er trifluormethyl eller carbalkoxy med fra 2-5 carbonatomer, og

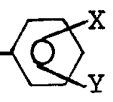
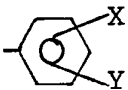
heterocyclyl er thienyl, pyrazinyl, pyridyl, furyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl eller monomethylderivater af nævnte heterocycliske grupper.

Forbindelserne med de ovenstående formler, indbefattet de epimere former deraf, og deres farmaceutisk acceptable salte er effektive antibakterielle midler mod Gram-positive mikroorganismer, f.eks. Staphylococcus

aureus og Streptococcus pyogenes, in vitro, og mange er aktive in vivo ved administrering ad parenteral og oral vej. Mange af forbindelserne (og deres salte) er også aktive mod visse Gram-negative mikroorganismer, såsom
 5 cocci, f.eks. Pasteurella multocida og Neisseria sicca.

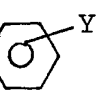
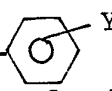
Gunstige forbindelser blandt de omhandlede som følge af deres forholdsvis større virkning og styrke, er de forbindelser, hvori Z har de i nedenstående tabel anførte betydninger:

10

- | | |
|----|---|
| | <u>Z</u> |
| | (a) $-(CH_2)_m-C(CH_3)_3$; $m = 0, 1$; |
| 15 | (b) $CH(R^5)-$  hvor $R^5 = H$,
Cl eller OCH_3 |
| | (c)  |
| | (d) $-(CH_2)_m-$ heterocyclyl;
$m = 0$ |

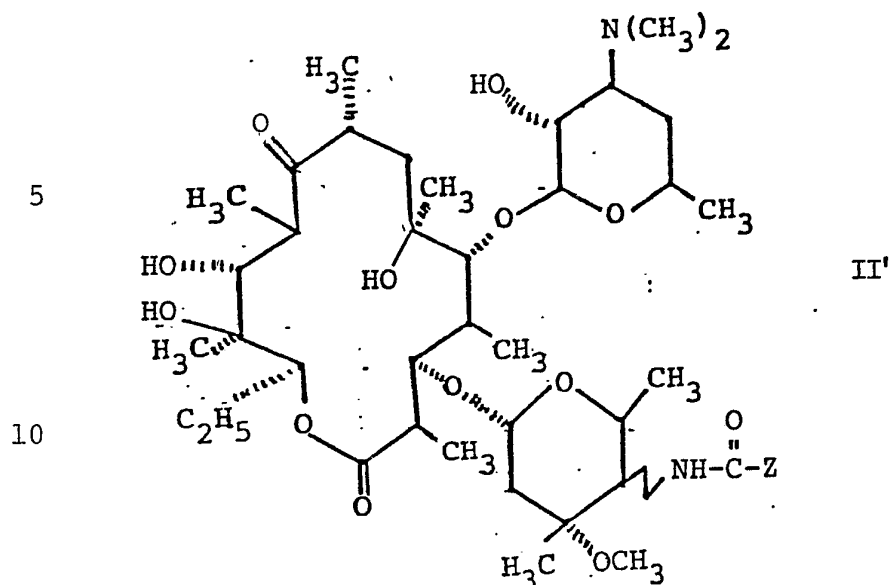
20

Foretrukne forbindelser blandt de omhandlede er de gunstige forbindelser, hvori Z er $-C(CH_3)_3$,

25 $-CH_2-$  ,  , hvori Y er hydrogen, chlor eller fluor; 2-pyrazinyl, 4-methyl-5-thiazolyl, 4-methyl-5-oxazolyl og isoxazolyl.

De som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte erythromycyliminderivater med formlen II kan fremstilles ud fra tilsvarende forbindelser med formlen II'

30



15 der på deres side kan fremstilles ved acylering af det tilsvarende 4"-aminoderivat med et passende acyleringsmiddel. Acyleringsreaktionen kan udføres som nærmere beskrevet i beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 5077/78 (fremlæggelsesskrift nr. 147.943).

20 De forbindelser med formlen II, hvori R^1 er hydrogen, kan fremstilles udfra tilsvarende forbindelser med formlen II' ved omdannelse af 9-oxogruppen i forbindelserne med formlen II' til den tilsvarende 9-hydrazon efterfulgt af omsætning af hydrazonen med

25 salpetersyrling. Fremgangsmåden omfatter omsætning af den pågældende forbindelse med formlen II' med overskud af vandfrit hydrazin i et passende opløsningsmiddel, såsom en alkohol med fra ét til fire carbonatomer, ved en temperatur på ca. 0°C til ca. 100°C . Produktet isoleres ved ind-

30 dampning under formindsket tryk til fjernelse af opløsningsmiddel og overskud af hydrazin. 9-hydrazonderivatet omdannes til 9-iminoderivatet ved behandling i et passende opløsningsmiddel, f.eks. en alkohol med fra ét til fire carbonatomer, med natriumnitrat ved en pH-værdi på

35 ca. 4-5 og en temperatur på fra ca. 0°C til ca. 10°C . Iminen kan om ønsket isoleres ved kendte fremgangsmåder

og reduceres ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, eller den kan reduceres in situ til den ønskede 9-amino-forbindelse, idet reduktionen kan foretages ved behandling med natriumborhydrid ved en pH-værdi på ca. 8.

- 5 Produkterne med formlen I isoleres ved kendte fremgangsmåder som beskrevet heri. Ved denne fremgangsmåde opnås den gunstige 9(S)-epimer.

De forbindelser med formlen II, hvori R^1 er hydroxy, kan fremstilles ved omdannelse af tilsvarende
10 forbindelser med formlen II' til det tilsvarende 9-oxim ved omsætning med hydroxylamin i tørt methanol ved fra ca. 0°C til ca. 50°C . Reduktionen af oximet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan foretages under anvendelse af overskud af Raney-nikkel eller katalytisk
15 over PtO_2 i iseddike ved et hydrogentryk på 50-70 kg/cm^2 i et tidsrum på 12-18 timer.

Ved reduktion med Raney-nikkel opnås 9(R)-epimeren som det fremherskende produkt, medens PtO_2/H_2 giver 9(S)-epimeren som hovedprodukt. Da de ovennævnte reduktions-
20 metoder giver blandinger af 9(S)- og 9(R)-epimerer, er omdannelse af hydrazonen til 9-iminen og NaBH_4 -reduktion af iminen den foretrukne fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I .

En yderligere mulighed omfatter omdannelse af 9-
25 oximen af forbindelser med formlen II' til 9-iminen ved behandling med titantrichlorid efterfulgt af NaBH_4 -reduktion af iminen som beskrevet ovenfor.

Syreadditionssalte af de omhandlede forbindelser I fremstilles let ved at behandle forbindelserne
30 med mindst en ækvimolær mængde af den pågældende syre i et reaktionsindifferent opløsningsmiddel. Når der er mere end én basisk gruppe til stede i en forbindelse med formlen I muliggør tilsætningen af tilstrækkelig syre til at mætte hver basisk gruppe dannelse af poly-
35 syreadditionssalte. Syreadditionssaltene udvindes ved filtrering, hvis de er uopløselige i det reaktionsindiferente opløsningsmiddel, ved udfældning ved tilsætning

af et ikke-opløsningsmiddel for syreadditionssaltene, eller ved afdampning af opløsningsmidlet. Som repræsentative eksempler på sådanne salte kan der nævnes hydrochloridet, hydrobromidet, phosphatet, sulfatet, formiatet, 5 acetatet, propionatet, butyratet, citratet, glycolatet, lactatet, tartratet, malatet, maleatet, fumaratet, gluconatet, stearatet, mandelatet, pamoatet, benzoatet, succinatet, lactatet, p-toluensulfonatet og aspartatet.

De stereokemiske forhold for de udgangsmaterialer, der fører til de omhandlede anti-bakterielle forbindelser, er som for det tilsvarende naturlige materialer. Oxidation af 4"-hydroxygruppen i erythromycin A til en keton og påfølgende omdannelse af denne keton til 4"-aminerne giver mulighed for, at 4"-substituentens 15 stereokemi ændrer sig fra den i det naturlige produkt foreliggende. Når 4"-oxo-reaktanten omdannes til aminen, er det følgelig muligt, at der dannes epimere aminer. I praksis bemærker man, at begge epimere aminer er til stede i slutproduktet i varierende forhold afhængig af valget af 20 syntesemethoden. Hvis det isolerede produkt består overvejende af én af epimerene, kan denne epimer renses ved sådanne fremgangsmåder, som gentagen krystallisation af et passende opløsningsmiddel til opnåelse af konstant smeltepunkt. Den anden epimer, den der er til stede i 25 mindre mængde i det oprindeligt isolerede materiale, er det fremherskende produkt i moderluden. Den kan udvindes derfra ved for den sagkyndige kendte metoder, f.eks. ved inddampning af moderluden og gentagen omkrystallisation af remanensen til et produkt med konstant smeltepunkt 30 eller ved chromatografi. Selvom blandingen af epimere aminer kan adskilles ved for den sagkyndige kendte fremgangsmåder, er det af praktiske grunde ofte fordelagtigt at anvende denne blanding som den isoleres fra reaktionsblandingen. Ved anvendelse af den epimere blanding af 35 4"-aminoreaktanterne opnås der selvsagt en epimer blanding af de acylerede produkter. Den således fremstillede epimere blanding kan adskilles ved for den sagkyndige

kendte fremgangsmåder. Begge epimere af en given forbindelse udviser imidlertid den samme type virkning, og selvom en adskillelse af dem er ønskelig, er den ikke altid nødvendig.

- 5 De omhandlede forbindelser med formlen I udviser in-vitro-virkning med flere forskellige Gram-positive mikroorganismer og mod visse Gram-negative mikroorganismer, såsom de med sfærisk eller ellipsoid form (cocci). Deres virkning påvises let ved in-vitro-prøver
- 10 mod forskellige mikroorganismer i et hjerne-hjerte-infusionsmedium ved den sædvanlige dobbelte seriefortyndingsmetode.

- For et udvalg af de omhandlede forbindelser, angivet ved deres eksemplenumre refererende til de
- 15 nedenstående udførelseseksempler, er der i den efterfølgende tabel angivet in-vitro-data i form af de minimale hæmningskoncentrationer (MIC) for forbindelserne over for forskellige mikroorganismer. Tilsvarende MIC-værdier er angivet for tre af de nærmest beslægtede
- 20 kendte forbindelser, oleandomycin og erythromycin A samt erythromycylamin. Det ses, at de omhandlede forbindelser har bedre antibakteriel virkning mod en eller flere af de afprøvede mikroorganismer end de kendte forbindelser.

Tabel

In-vitro-data (MIC µg/ml)

	Eksempel	Staph. aureus 01A005	Staph. aureus 01A400R	Strep. pyogenes 02C203	Pasturella multocida 59A001	Neisseria sicca 66C000
5						
	1	0,78	12,5	-	>50	6,2
	2	1,56	-	0,78	0,78	50
	3	3,12	-	1,56	1,56	12,5
	5	0,39	0,78	0,10	25	25
10	olean- domycin	0,39	-	0,2	50	25
	erythro- mycin A	0,20	6,25	0,02	0,78	1,56
	erythro- mycyl- amin	0,78	3,12	≤ 0,10	0,20	≤ 0,10
15						

Vurderingen af om det er overraskende, at de omhandlede 4"-deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin har antibakteriel virkning, skal snarere end i forhold til erythromycylamin foretages i forhold til 4"-aminoderivaterne af erythromycylamin, idet disse sidste i strukturmæssig henseende er nærmere beslægtede med 4"-deoxy-4"-acylamidoderivaterne. Som det fremgår af nedenstående tabel er de epimere 4"-aminoderivater af erythromycin A inaktive in vivo ved oral administrering.

4"-substituent	PD ₅₀ -Staph. 005
-NH ₂	> 200
---NH ₂	> 200

Det ses heraf, at indføringen af 4"-aminogruppen ødelægger den antibakterielle virkning. Acylering af nævnte 4"-aminogruppe genopretter imidlertid overraskende den antibakterielle virkning. Dataene i den sidst anførte tabel giver ikke nogen tilskyndelse til at overveje derivatisering af 4"-aminogruppen.

De omhandlede forbindelsers in-vitro-virkning gør dem nyttige ved topisk anvendelse i form af salver, cremer og lignende. Til lægemiddelanvendelse, f.eks.

til topisk anvendelse, vil det ofte være bekvemt at blande det valgte produkt med en farmaceutisk acceptabel bærer, såsom en vegetabilsk eller mineralsk olie eller en blødgørende creme. Ligeledes kan det opløses eller dispergeres i flydende bærere eller opløsningsmidler, såsom vand, alkohol, glycoler eller blandinger heraf eller andre farmaceutisk acceptable indifferent medier, dvs. medier, som ikke har nogen skadelig virkning på den aktive bestanddel. Til sådanne formål vil det almindeligvis være tilfredsstillende at anvende koncentrationer af aktive bestanddele på fra ca. 0,01 vægt% op til ca. 10 vægt%, beregnet på den totale komposition.

Desuden er mange af de omhandlede forbindelser aktive mod Gram-negative og visse Gram-negative mikroorganismer in vivo ved administrering ad oral og/eller parenteral vej til dyr og mennesker. Deres in-vivo-virkning er mere begrænset hvad angår påvirkelige organismer og bestemmes ved den sædvanlige fremgangsmåde, som består i, at man inficerer mus af væsentlig ensartet vægt med prøveorganismen og derpå behandler dem oralt eller subcutant med prøveforbindelsen. I praksis giver man musene, f.eks. 10, en intraperitoneal indpodning af passende fortyndede kulturer indeholdende ca. 1-10 gange LD_{100} (den laveste koncentration af organismer, som kræves for at give 100% døde). Der udføres samtidig kontrolofforsøg, ved hvilke mus modtager pedestof i lavere fortyndinger til kontrol af mulig variation i prøveorganismens virulens. Prøveforbindelsen administreres 0,5 timer efter indpodning, og det gentages 4, 24 og 48 timer senere. Overlevende mus holdes i 4 dage efter den sidste behandling, og antallet af overlevende noteres.

Når de anvendes in-vivo, kan de omhandlede forbindelser administreres oralt eller parenteralt, f.eks. ved subcutan eller intramuskulær injection, i en dosis på fra ca. 1 mg/kg til ca. 200 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det gunstige dosisområde ligger fra ca. 5 mg/kg til ca. 100 mg/kg legemsvægt pr. dag, og det foretrukne område

fra ca. 5 mg/kg til ca. 50 mg/kg legemsvægt pr. dag.
Bæremedier, der er egnet til parenteral injection, kan
være enten vandige, såsom vand, isotonisk saltopløsning,
isotonisk dextrose, eller Ringer's opløsning, eller ikke-
5 vandige, såsom fede olier af vegetabilsk oprindelse
(bomuldsfrøolie, jordnøddolie, majsolie og sesamolie),
dimethylsulfoxid og andre ikke-vandige bæremedier, som
ikke griber forstyrrende ind i præparatets terapeutiske
virkning, og som er ikke-toxiske i det anvendte rumfang
10 eller mængdeforhold (glycerol, propylenglycol, sorbitol).
Desuden kan der fordelagtigt fremstilles kompositioner,
som er egnede til fremstilling på bestilling af opløsninger
før administrering. Sådanne kompositioner kan omfatte
flydende fortyndingsmidler, f.eks. propylenglycol, di-
15 ethylcarbonat, glycerol ~~eller~~ sorbitol, pufningsmidler,
hyaluronidase, lokalanæsthetica og uorganiske salte til
tilvejebringelse af ønskede farmakologiske egenskaber.
Disse forbindelser kan også kombineres med forskellige
farmaceutisk acceptable indifferente bærere, herunder
20 faste fortyndingsmidler, vandige bæremedier og ikke-toxi-
ske organiske opløsningsmidler, i form af kapsler, tablet-
ter, pastiller, dulcibletter, tørre blandinger, suspen-
sioner, opløsninger, elixirer og parenterale opløsninger
eller suspensioner. Almindeligvis anvendes forbindelserne
25 i forskellige doseringsformer i koncentrationer i området
fra ca. 0,5 vægt% til ca. 90 vægt% af den totale kompo-
sition.

Fremstillingen af de omhandlede, som udgangs-
materiale anvendte erythromycyliminderivater og deres
30 omdannelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen til
4"-deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin be-
lyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler.
De heri som udgangsforbindelser anvendte 4"-deoxy-4"-
acylamidoerythromycin-A-derivater kan fremstilles som
35 beskrevet og nærmere eksemplificeret i beskrivelsen til
dansk patentansøgning nr. 5077/78 (fremlæggeskrift
nr. 147.943).

Eksempel 1-5

4"-deoxy-4"-pivaloylamido-9(S)-erythromycylamin.

En blanding af 4"-deoxy-4"-pivaloylamido-erythromycin A (1,5 g, 1,83 mmol), vandfrit hydrazin (0,582 ml, 18,3 mmol) og methanol (35 ml) tilbagesvales natten over i en nitrogenatmosfære. Der tilsættes derefter en yderligere portion vandfrit hydrazin (0,582 ml), og blandingen tilbagesvales i yderligere 6 timer. Blandingen inddampes til tørhed under formindsket tryk til opnåelse af hydrazonen som et hvidt skum (1,52 g).

Til hydrazonen (0,760 g, 0,915 mmol) i methanol (20 ml), sættes en opløsning af natriumnitrit (316 mg) i vand (2 ml). Blandingen omrøres og afkøles til 0-5°C og behandles derefter dråbevis med saltsyre (2,04 ml, 3 N, 6,15 mmol) med en sådan hastighed, at temperaturen ikke stiger over 10°C, eller pH falder under 4,0. Blandingen omrøres i 5 minutter efter endt HCl-tilsætning og indstilles derefter på pH 8 ved tilsætning af 4 N NaOH. Der tilsættes derpå natriumborhydrid (27,4 mg, 0,72 mmol), og reaktionsblandingen omrøres ved 5-10°C i 30 minutter. pH-værdien sænkes derefter til 2,5 ved tilsætning af 6 N HCl, og blandingen omrøres i 10 minutter ved 5-10°C. Der sættes vand (75 ml) og methylenchlorid (25 ml) til reaktionsblandingen, og pH indstilles på 10,5. Methylenchloridfasen fraskilles, og den vandige fase ekstraheres med methylenchlorid (x 25 ml). De samlede ekstrakter vaskes med saltopløsning (1 x 25 ml), tørres (Na₂SO₄) og indampes til tørhed til opnåelse af det rå produkt som et skum (683 mg).

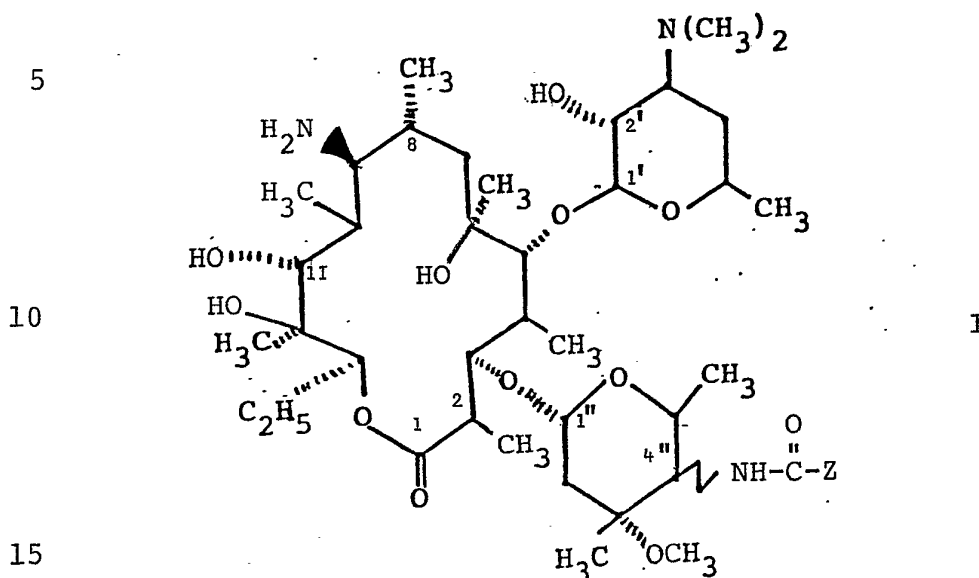
Det rå produkt opløses i det mindst mulige rumfang af methylenchlorid - vand (1:1) og ekstraheres ved pH-værdier på 2,5, 3,3 og 10,0. (Tyndtlags-chromatografi i systemet 6 CHCl₃ - 1 CH₃OH - 0,1 NH₄OH viser, at det ønskede produkt er i pH-10-ekstrakten). pH-10-ekstrakten tørres (Na₂SO₄) og inddampes under formindsket tryk til opnåelse af et hvidt skum (341 mg). Det renses ved op-

løsning i vand (30 ml) - ethylacetat (30 ml) og eks-
 traktion af blandingen ved pH 4,8. Den organiske fase
 fraskilles, der tilsættes frisk ethylacetat, og ekstrak-
 tionsprocessen gentages ved pH-værdier på 5,5, 5,8 og
 5 10,0. pH-10-ekstrakten tørres (Na_2SO_4) og inddampes til
 tørhed, og en chloroformopløsning af remanensen chroma-
 tograferes på en søjle af silicagel (12 g) imprægneret
 med formamid under anvendelse af chloroform som eluerings-
 middel. Der opsamles fraktioner på 5 ml. Fraktionerne
 10 4-30 hældes sammen og inddampes til tørhed, og remanen-
 sen opløses i vand (30 ml) - ethylacetat (30 ml). Blan-
 dingen ekstraheres som beskrevet ovenfor, men ved pH-
 værdier på 6,0, 6,5, 6,8 og 10. pH-10-ekstrakten tørres
 (Na_2SO_4) og inddampes under formindsket tryk til opnåelse
 15 af et klæbrigt skum. Skummet opløses i methylenchlorid
 (30 ml) og ekstraheres med vand (2 x 30 ml) ved pH 10.
 Methylenchloridopløsningen tørres derpå og inddampes un-
 der formindsket tryk til opnåelse af det i overskriften
 anførte produkt som et hvidt skum (123 mg).
 20 NMR: $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{TMS}}$ 5,94 (d, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,32 (s,
 3H), 1,30 (s, 9H).³

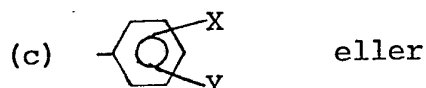
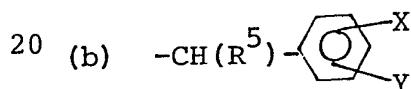
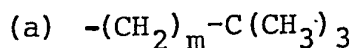
På lignende måde fremstilles de følgende 4"-de-
 oxy-4"-acylamido-9(S)-erythromycylaminer, hvori acyl-
 amidogruppen er angivet nedenfor, udfra de tilsvarende
 25 4"-deoxy-4"-acylamidoerythromycin-A-derivater. Reaktions-
 blandingerne fra eksempel 2-5 oparbejdes ved, at de
 sættes til vand (20 ml) - ethylacetat (30 ml) fremfor til
 vand - methylenchlorid.

Eksempel		Z	NMR: δ^{TMS} CDCl_3	
5	2	$\text{CH}_2-(2-\text{FC}_6\text{H}_4)$	7,25 (m, 4H), 6,03 (d, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).	
	3	$\text{CH}_2-(3-\text{ClC}_6\text{H}_4)$	7,33 (m, 4H), 6,08 (d, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,33 (s, 6H).	
	4	2-thienyl	7,61 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,36 (s, 6H).	
10	5	$\text{CH}_2-(3,4-\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3)$	7,26 (m, 3H), 6,06 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).	

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 4"-
deoxy-4"-acylamidoderivater af erythromycylamin, hvilke
derivater har formlen



hvor Z betegner



25 (d) $-(CH_2)_m$ -heterocyclyl, hvor
 m er 0 eller 1,

R^5 er hydrogen, chlor, hydroxy, methyl, amino eller al-
koxy med fra 1 til 4 carbonatomer,

X er hydrogen, chlor, brom, fluor, alkyl med fra 1 til 4

30 carbonatomer eller alkoxy med fra 1 til 4 carbonatomer,

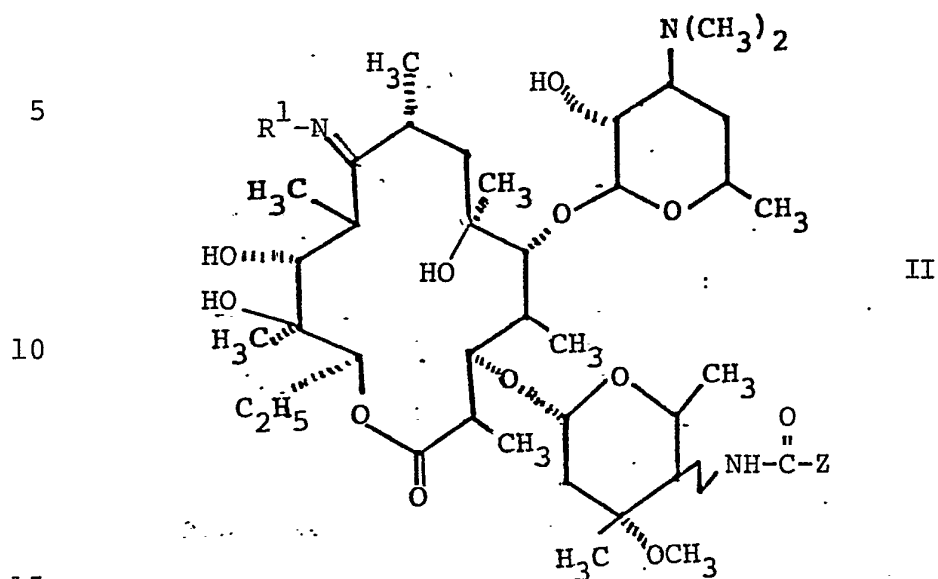
Y har samme betydning som X eller er trifluormethyl el-
ler carbalkoxy med fra 2 til 5 carbonatomer, og

heterocyclyl er thienyl, pyridyl, pyrazinyl, furyl, imi-
dazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl,

35 pyrrolyl, thiadiazolyl eller monomethylderivater af nævn-
te heterocycliske grupper,

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf,

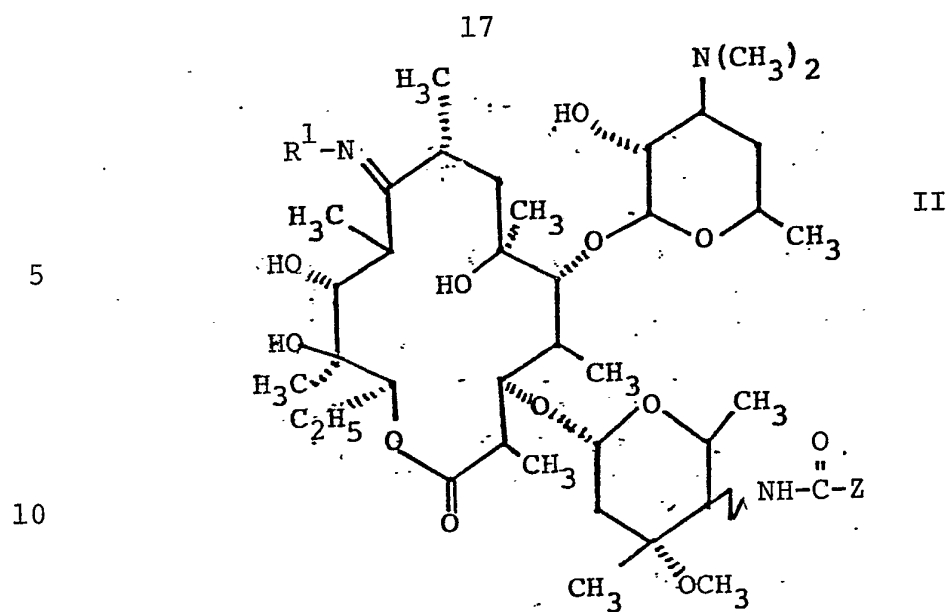
kendetegnet ved, at man reducerer en forbindelse med formlen



hvor R^1 betegner hydrogen eller hydroxy, og Z har den ovennævnte betydning, hvorefter den opnåede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt heraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendetegnet ved, at reduktionsmidlet er natriumborhydrid, når R^1 er hydrogen, og at reduktionsmidlet er Raney-nikkel-hydrogen eller platindioxid-hydrogen i iseddike, når R^1 er hydroxy.

3. Erythromycyliminderivater til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge krav 1, kendetegnet ved, at de har formlen



hvor R^1 er hydrogen eller hydroxy, og Z har den i
 15 krav 1 anførte betydning.