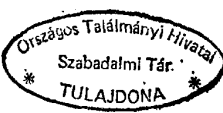


(19) HU MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG  ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL	SZABADALMI LEÍRÁS (22) A bejelentés napja: 83.11.14. (21) 3902/83 (33) US: (32) 82.11.15. (31) 441 979 (41) (42) A közzététel napja: 1985.06.28. (45) Megjelent: 1989.04.24.	(11) (13) 193886 B (51) Int.Cl.₄ C 07 H 17/08 A 61 K 31/70 
(72) Feltalálók: BRIGHT Gene Michael, Groton, Connecticut, US	(73) Szabadalmaz: Pfizer Inc., New York, N.Y., US	

**(54) ELJÁRÁS EPIMER AZAHOMOERITROMICIN
A-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az antibakteriális hatású 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin előállítására.

A találmány értelmében a fenti vegyületet úgy állítják elő, hogy

- a) a 4"-epi-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t formaldehiddel, hangyasav, jelenlétében metilezik, a reakció szempontjából inert oldószerben, 20 és 100°C közötti hőmérsékleten;
- b) a 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3²N-oxidot hidrogénnel, nemesfém- vagy Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében a reakció szempontjából inert

oldószerben, 20 és 100°C közötti hőmérsékleten N-dezoxigénezik; vagy

- c) a 4"-dezoxi-4"-oxo-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t nemesfém- vagy Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében a reakció szempontjából inert oldószerben 20 és 100°C közötti hőmérsékleten hidrogénezik.

A találmány szerinti eljárással előállított 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A antibakteriális hatása következtében gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használható.

A találmány tárgya eljárás az antibakteriális hatású 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállítására.

Az (I) képletű eritromicin A a makrolid antibiotikumok családjába tartozó jól ismert vegyület, melyet a klinikai gyakorlatban széles körben használnak.

A jelen találmány szerinti eljárással a korábban ismert (IIa) képletű eritromicin A származék — a (II) általános képletben R jelentése metilcsoport — 4"-epimerjét állítjuk elő.

A (IIa) képletű eritromicin A származék a 892 357. számú belga, valamint a 4 474 768 számú 1982. július 19-én bejelentett amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismert. A belga szabadalmi leírásban a (IIa) képletű vegyületet mint a 11-aza-10-dezoxo-10-dihidro-eritromicin A N-metil-származékát említik. A fenti elnevezés Kobrehel és munkatársai nevéhez fűződik, akik a (IIa) képletű vegyületet kiindulási anyagát, a (IIb) képletű vegyületet — olyan (II) általános képletű vegyületnek felel meg, amelynek képletében R jelentése hidrogénatom — nevezték így a 4 328 334. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. Mivel az utóbbi vegyület gyűrűje az eritromicin A-hoz viszonyítva több tagból áll (homo), és a szénatomot nitrogénatom helyettesíti (aza), a leírásban 9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A néven fogjuk említeni. A vegyületet 10-aza-14-hexadekanolid-származéknak is lehet nevezni.

A találmány szerinti eljárás során nyert új közttitermékek közül néhány vegyület a korábban ismert vegyületek 4"-epimerjének tekinthető. Így a 4"-epi-9-dezoxo-9a-homoeritromicin A a fenti (IIa) képletű vegyület 4"-epimerje, és a 4"-epi-eritromicin A-oxim a 3 478 014. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban Djokic és munkatársai által ismertített eritromicin A-oxim 4"-epimerje. A 4"-epi-eritromicin A-t a 4 382 085. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban (bejelentés napja: 1982. március 1.) Sciavolino és munkatársai ismertették.

A találmány tárgya eljárás a (IIIa) képletű — a (III) általános képletben R¹ jelentése metilcsoport, Z és Z¹ jelentése hidrogénatom — antibakteriális hatású 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A, és a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, emlősök kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A (IIIa) képletű vegyület széles spektrumú antibakteriális hatással rendelkezik az eritromicin A-val szemben érzékeny mikroorganizmusok, valamint a legelterjedtebb, légzőszervi megbetegedést okozó mikroorganizmus, a Haemophilus influenza ellen. A (IIIa) képletű vegyület jelentős orális felszívódása és

in vivo hosszú felezési ideje következtében igen értékes, orálisan alkalmazható vegyület az érzékeny baktériumok által okozott fertőzések kezelésére, emlős szervezetekben.

A (IIIa) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállításának új közttitermékei a következők:

- a) (IIIb) képletű 4"-epi-9a-aza-9a-homoeritromicin A — a (III) általános képletben R¹ jelentése hidrogénatom és Z és Z¹ együtt oxigénatomot jelentenek; (IIIc) képletű 9-dezoxo-származék — a (III) általános képletben R, Z és Z¹ jelentése hidrogénatom
- b) 4"-epi-eritromicin A-oxim;
- c) (IVa) képletű 9a-benzil-oxi-karbonil-9-dezoxo-4"-dezo-4"-oxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A — a (IV) általános képletben R¹ jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport és R² jelentése hidrogénatom; (IVc) képletű 9-dezoxo-4"-dezo-4"-oxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A — a (IV) általános képletben R¹ jelentése metilcsoport és R² jelentése hidrogénatom;
- a (IVa) képletű vegyület 2'-0-(2-3 szénatomos)alkanoil-származéka, vagyis a (IVb) általános képletű vegyület — a (IV) általános képletben R¹ jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport és R² jelentése 2-3 szénatomos alkanoilcsoport;
- a (IVc) képletű vegyület 2'-0-(2-3 szénatomos)alkanoil-származéka, vagyis a (IVd) általános képletű vegyület — a (IV) általános képletben R¹ jelentése metilcsoport és R² jelentése 2-3 szénatomos alkanoilcsoport;
- d) (V) általános képletű 2'-0-acetil- és 2'-0-propionil-9-dezoxo-9a-benzil-oxi-karbonil-9a-aza-9a-homoeritromicin A — az (V) általános képletben R¹ jelentése benzil-oxi-karbonil-csoport és R² jelentése 2-3 szénatomos alkanoilcsoport;
- a 2'-0-acetil-származék különösen értékes;
- e) (VIa) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-hidroxi-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3'-N-oxid — (VI) általános képletben R³ jelentése hidroxilcsoport; és (VIb) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3'-N-oxid — a (VI) általános képletben R³ jelentése metilcsoport.

Az antibakteriális hatású (IIIa) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t többféle módon is előállíthatjuk eritromicin A kiindulási anyagból. Ezek az eljárások, amelyek során új és ismert közttitermékek egyaránt keletkeznek, a következő átalakításokból állnak:

- (A) C-4" epimerizáció;
 - (B) gyűrűtágítás, a 9a-nitrogén bevitelével;
 - (C) a 9-oxo-csoport eltávolítása; és
 - (D) 9a-N-metilezés;
- valamint kívánt vagy szükséges esetben védőcsoportok bevitelére és eltávolítására. Előnyösen

például az alábbi sorrendben végezzük az átalakításokat:

(A)(B)(C)(D); (B)(A)(C)(D);
(B)(C)(D)(A).

A különböző köztitermékeket és végtermékeket a szokásos módon — például extrakcióval, kicsapással bepárlással, kromatográfiás eljárással, kristályosítással — választjuk el.

(A)(B)(C)(D) eljárás

A fenti eljárásban a kiindulási anyagként használt (I) képletű eritromicin A-t először Sciavolino és munkatársai fentebb említett módszere szerint 4"-epi-eritromicin A-vá alakítjuk. A kapott vegyületet hidroxil-ammal, vagy előnyösebben egy hidroxil-amin-sóval, például hidrogén-klorid-sóval reagáltatva közel kvantitatív hozammal 4"-epi-eritromicin A-oximná alakítjuk. A reakcióban tapasztalataink szerint előnyösen legalább egy molekvalensnyi, de inkább feleslegben lévő, például 10-30 ekvivalensnyi hidroxil-amint és oldószerként feleslegben lévő gyengén bázikus tercier amint — előnyösen piridint — használunk, a reakcióhőmérséklet 0 és 50°C közötti hőmérséklet-tartományban változhat, célszerűen szobahőmérsékleten dolgozunk.

A kapott 4"-epi-eritromicin-oximot Beckman-átrendezéssel (IIIb) képletű 4"-epi-9a-aza-9a-homo-származékká alakítjuk. Az átrendezési reakcióban célszerűen feleslegben lévő-3-4 molekvalensnyi — szerves szulfonil-kloridot, előnyösen metán-szulfonil-kloridot szabad bázis vagy savaddíciós só formában levő oximmal reagáltatunk rövidszénláncú keton — például metil-etil-keton vagy aceton- és nagy mólfeleslegű nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmazó víz elegyében, 0- és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0-30°C-on.

A (IIIb) képletű C-9 amid-karbonil-származékot ezután célszerűen a megfelelő dihidroszármazékká, azaz (IIIc) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-vá redukáljuk, nátrium-bór-hidriddel, a redukálószerrel előnyösen legalább két ekvivalensnyi feleslegben használjuk, hogy a reakció viszonylag rövid idő alatt lejártszódjon. A redukálást megfelelő proteikus oldószerben, például rövidszénláncú alkanolban — előnyösen metanolban — végezzük, 0 és 50°C közötti hőmérsékleten, előnyösen 38°C alatt. A nátrium-bór-hidrid felesleget úgy bontjuk el, hogy a reakcióelegyet óvatosan híg vizes savba öntjük.

A (IIIa) képletű vegyület előállítására céljából végül redukatív metilezést hajtunk végre, formaldehiddel, redukálószer — például hidrogén és nemes fémkatalizátor, nátrium-ciano-hidrid vagy előnyösen hangyasav — jelenlétében. A reakcióban mind a formaldehidből, mind a hangyasavból legalább egy molekvalensnyi mennyiséget használunk, a reakció szempontjából inert oldószerben, 20 és 100°C közötti hőmérsékleten. Oldószer-

ként előnyösen kloroformot használunk. Ebben az oldószerben a reaktánsokat célszerűen szobahőmérsékleten elegyítjük, majd a reakció elősegítése céljából az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk.

A (IIIc) képletű vegyület metilezését (IIIa) képletű vegyületté úgy is elvégezhettük, hogy a dimetil-amino-csoportot N-oxidja formájában oxidatív módon védjük — miközben 9a-N-hidroxi-származék keletkezik — metil-jodiddal metilezzük, és egy időben legalábbis részben 9a-N-dezoxigenezünk, és a kapott 9a-N-metil-3"-N-oxidot redukáljuk.

A (IIIc) képletű vegyület oxidálását egyszerűen hidrogén-peroxiddal végezzük, melyet általában legalább két molekvalens feleslegben használunk. A reakció szempontjából inert oldószerben, 10 és 50°C közötti hőmérsékleten, célszerűen szobahőmérsékleten dolgozunk. A fenti módon (VIa) képletű 9a-hidroxi-3"-N-oxidot kapunk. A kapott vegyületet metilezéssel és oxigénelvonással (VIb) képletű vegyületté alakítjuk. A reakciót metil-jodiddal végezzük, a reakció szempontjából inert oldószerben — például metilén-kloridban —, 0 és 50°C közötti hőmérsékleten — célszerűen szobahőmérsékleten —, előnyösen az oldószerben oldhatatlan bázis jelenlétében, amely semlegesíti a reakcióban keletkező savat — például metil-jodid metilezőszer esetén a hidrogén-jodidot. Abban az esetben, ha oldószerként metilén-kloridot használunk, bázisként kálium-karbonátot választunk. Ily módon a bázis feleslege és a képződött kálium-jodid egyszerűen szűrővel elválasztható a (VIb) képletű 9a-metil-3'-N-oxid izolálása előtt. Végül a 3'-N-oxid csoportot egyszerűen eltávolíthatjuk oly módon, hogy a vegyületet nemesfém katalizátor vagy Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében hidrogénezünk. A fenti hidrogénezési reakcióban a hőmérséklet és nyomás nem kritikus, például 0 és 100°C közötti hőmérsékleten, atmoszférikus nyomásnál alacsonyabb és $9,6 \cdot 10^6$ Pa-t meghaladó nyomástartományban dolgozhatunk. Célszerűen szobahőmérsékleten és közepes — például $1,96 \cdot 10^5$ — $7,84 \cdot 10^5$ Pa — nyomáson dolgozunk. Nemesfém-katalizátorként palládiumot, ródiumot vagy platínát használhatunk, hordozóra felvive, vagy anélkül, az ismert katalitikus hidrogénezési eljárásoknak megfelelően. Előnyösen szénhordozós palládiumkatalizátort vagy Raney-nikkelt használunk.

(B)(A)(C)(D) eljárás

A fenti eljárásban a kiindulási (I) képletű eritromicin A-t eritromicin-A-oxim és 9a-aza-9a-homoeritromicin köztitermékeken keresztül (IIb) képletű 9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicinné alakítjuk Kobrehel és munkatársai fentebb említett eljárása szerint. Az eljárásban a fentebb említett, 4"-epi-eritromicin A-oxim előállítására alkalmazott új módszer előnyösen alkalmazható az eritromicin A-oxim köztitermék előállítására is.

A kapott (IIb) képletű vegyület 2'-hidroxicsoporthat először acetát- vagy propionát-észterre alakítva védjük. A szelektív acilezést oly módon végezzük, hogy a (IIb) képletű vegyületet ecetsavanhidrid vagy propionsav-anhidrid kis feleslegével reagáltatjuk, a reakció szempontjából semleges oldószerben — például metilén-kloridban — 0 és 30°C közötti hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten. Az anhidridet azért használjuk kis feleslegben, hogy a mellékreakcióban — például az egyéb csoportok, különösen a 9a-nitrogén nem kívánatos acilezésére — elhasználódó reagenst pótoljuk.

A kapott 2'-(2-3 szénatomos)alkanoil-származékot ezután 9a-nitrogénatomján benzil-oxi-karbonil-csoporttal védjük, oly módon, hogy a fenti 2'-észtert karbobenzoxi-kloriddal reagáltatjuk, a reakció szempontjából inert oldószerben, bázis jelenlétében, a reakció termékeként (V) általános képletű vegyületet kapunk. A reakció különösen előnyösen a Schotten-Baumann-kondenzáció reakciókörülményei között hajtható végre, azaz a 2'-észtert a savkloriddal vizes, bázikus közegben, — például vizes tetrahydrofuránban, a pH-t híg nátrium-hidroxid-oldattal 7,5-8,5 értéken tartva, és a savkloridot a reakció során folyamatosan adagolva — reagáltatjuk. A reakcióhőmérséklet nem kritikus, általában 0 és 50°C között változhat, előnyösen szobahőmérsékleten dolgozunk.

Az (V) általános képletű C-4"-hidroxiszármazékot ezután oxalil-klorid és dimetilszulfoxid elegyével, alacsony hőmérsékleten — —40°C és —80°C között —, a reakció szempontjából inert oldószerben — például metilén-kloridban — reagáltatva, majd a hideg reakcióelegyet feleslegben lévő tercier aminnal — például trietil-aminnal — kezelve (IVb) általános képletű C-4"-oxo-származékká oxidáljuk. Az alkanoát-észter védőcsoportot szolvólízissel — előnyösen feleslegben lévő metanollal, 0 és 100°C közötti hőmérsékleten reagáltatva — eltávolítjuk, a reakció terméke a (IVa) képletű vegyület.

A kapott (IVa) képletű vegyületet Raney-nikkel katalizátor jelenlétében a fentebb már ismertetett körülmények között hidrogénezve (IIIc) képletű 4"-epi-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-vá alakítjuk. Az utóbbi vegyületet pedig valamely fentebb ismertetett eljárással (IIIa) képletű 9a-N-metil-származékká alakítjuk.

(B)(C)(D)(A) eljárás

használt eritromicin A-t első lépésben (IIa) képletű vegyületté alakítjuk, a 353 547. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett eljárással, az átalakítást alább, a referenciapéldákban közelebből ismertetjük. A C-4"-epimerizációt ezután a fentebb már leírt módon hajtjuk végre. A 2'-hidroxicsoporthat acilezéssel védjük, a 4"-hidroxicsoporthat 4"-oxo-csoporttá oxidáljuk, oxalil-klorid helyett előnyösen triflour-ecetsavanhidridet használva; az acil-védőcsoportot eltávolítjuk, és a 4"-oxo-csoportot katalitikusan hidrogénezve kívánt 4"-epimer-hidroxicsoporthat redukáljuk. Katalizátorként előnyösen Raney-nikkelt használunk.

A fenti eljárásban a kiindulási anyagként

Tekintettel arra, hogy a (IIIa) képletű vegyület két bázikus nitrogénatomot is tartalmaz, a szabad bázist legalább egy ekvivalensnyi, illetve legalább két ekvivalensnyi gyógyászatilag elfogadható savval reagáltatva mono-, illetve disavaddíciós sók állíthatók elő. A sók általában a reakció szempontjából inert oldószerben állíthatók elő; amennyiben a só nem csapódik ki közvetlenül, koncentrálassal és/vagy kicsapószer hozzáadásával választható el. Gyógyászatilag elfogadható savként például hidrogén-klorid, hidrogén-bromid, salétromsav, kénsav, borkősav, maleinsav, fumársav, metánszulfonsav vagy p-toluolszulfonsav használható.

A (IIIa) képletű vegyület antibakteriális hatását különböző mikroorganizmusok elleni minimális inhibitor-koncentrációja (MIC, µg/ml) meghatározásával bizonyítjuk. A meghatározást „brain-heart infusion” (BHI) táptalajon, kétszeres sorozathígításos módszerrel végezzük, két párhuzamos méréssel, a vizsgálandó vegyület kiindulási koncentrációja 50-200 µg/ml. A mikroorganizmus érzékenységét a vizsgált vegyülettel szemben a minimális inhibitor-koncentrációval adjuk meg, amely alatt azt a legkisebb vegyületkoncentrációt értjük, amelynek jelenlétében a mikroorganizmus szaporodása szabad szemmel nem észlelhető. A (IIIa) képletű, találmány szerinti eljárással előállított 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A antibakteriális hatását a kontrollként használt eritromicin A-val szemben az I. táblázatban adjuk meg.

I. táblázat

A (IIIa) képletű vegyület in vitro antibakteriális hatása

Mikroorganizmus		MIC érték (µg/ml)		(két párhuzamos eredményből)	
		1. nap		2. nap	
		A	B	A	B
<u>Staph. aur.</u>	005	0,05	0,20	0,05	0,39
	052	0,10	0,20	0,10	0,39
	400	3,12	3,12	6,25	12,5
<u>Staph. epi.</u>	111	0,05	0,10	0,05	0,20
<u>Strep. faec.</u>	006	0,78	1,56	0,78	0,78
<u>Strep. pyog.</u>	203	0,025	0,025	0,025	0,025
<u>Strep. pneumo.</u>	012	0,025	0,025	0,025	0,025
<u>E. coli</u>	125	(a)	6,25	(a)	6,25
	129	(a)	1,56	(a)	6,25
	266	(a)	3,12	(a)	6,25
	470	3,12	0,78	3,12	0,78
<u>Kleb. pn.</u>	009	(a)	12,5	(a)	12,5
	031	(a)	12,5	(a)	12,5
<u>Kleb. oxy.</u>	024	(a)	12,5	(a)	12,5
<u>Past. mult.</u>	001	1,56	0,10	1,56	0,10
<u>Serr. mar.</u>	017	(a)	50	(a)	50
<u>Neiss. sic.</u>	000	1,56	0,20	3,12	0,39
<u>Ent. aerog.</u>	040	(a)	12,5	(a)	12,5
<u>Ent. cloac.</u>	009	(a)	25	(a)	25
<u>Prov. strua.</u>	013	(a)	50	(a)	50
<u>H. influ.</u>	012	3,12	0,39	1,56	0,39
	036	6,25	0,39	3,12	0,39
	038	6,25	0,39	3,12	0,78
	042	1,56	0,39	1,56	0,39
	051	3,12	0,39	3,12	0,78
	073	3,12	0,39	3,12	0,78
	078	1,56	0,39	1,56	0,39
	081	3,12	0,39	3,12	0,78

(a): 50 µg/ml-nél nagyobb

A : ertiromicin A kontroll

B : (IIIa) képletű vegyület

A (IIIa) képletű vegyület hatását in vivo is vizsgáltuk, egyrészt ismert módon végzett egérkísérletekkel, amelyek során a vegyület védőhatását határoztuk meg fertőzött egereken, másrészt különböző emlősökben (patkány, egér, kutya) mikrobiológiai eljárással meghatároztuk a szérumszintet is. Patkánykísérletben a (IIIa) képletű vegyület orális alkalmazás esetén különösen kiváló felszívódást, és kiemelkedően magas és hosszantartó szérumszintet mutatott.

Emlősök — többek között az ember — érzékeny baktériumok által okozott szisztémás infekcióinak kezelésére a (IIIa) képletű vegyületet 2,5-100 mg/kg dózisban adagolhatjuk naponta, az előnyös dózis 5-50 mg/kg/nap, amelyet osztott dózisban, vagy előnyösen egyetlen adagban biztosítunk. A dózis nagysága többek között a kezelendő alanytól, és a mikroorganizmus érzékenységétől függ. A vegyületek orálisan vagy parenterálisan adhatók, az orális alkalmazás különösen elő-

nyős. A klinikákon izolált mikroorganizmusok érzékenységét az ismert agarlemez módszerrel vizsgáltuk. A (IIIa) képletű vegyület általában viszonylag nagy gátlózónát adott a fertőzést okozó klinikai törzsekkel végzett vizsgálatokban.

A gyógyászati készítményeket a szokásosan használt eljárásokkal állíthatjuk elő. Orális alkalmazás esetén a vegyületeket önmagukban, vagy gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagokkal, például inert, szilárd hígítóanyagokkal, vizes oldatokkal vagy különböző nem toxikus szerves oldószerekkel összekeverve használhatjuk, a készítmény formája tabletta, zselatinkapszula, por, szögletes tabletta, szirup vagy egyéb hasonló készítmény lehet. Hordozóanyagként vizet, etanolt, benzil-alkoholt, propilénglikolt, növényi olajokat, laktózt, keményítőt, talkumot, zselatint, gumiarábigumot vagy egyéb szokásosan használt hordozót használhatunk. Parenterális alkalmazás esetén a hatóanyagot gyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagban — például vízben, sóoldatban, szezámolajban vagy egyéb hasonló anyagban — oldjuk vagy szuszpendáljuk. Szuszpendálást vagy dispergálást elősegítő anyagokat szintén adhatunk a készítményhez.

Az emlősök — így az ember — érzékeny mikroorganizmusok okozta felületi fertőzéseinek kezelésére a (IIIa) képletű vegyületből a gyógyszerkészítésben szokásosan használt készítményeket, így lemosóoldatokat, kenőcsöket, krémeket, balzsamokat, géleket vagy hasonló készítményeket készíthetünk, amelyekben a hatóanyag koncentrációja 5-200 mg/ml, előnyösen 10-100 mg/ml. A készítményt a kezelendő helyre tetszés szerint, általában naponta egyszer alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárást közelebbről — a korlátozás szándéka nélkül — az alábbi kiviteli példákkal ismertetjük. A példákban az egyes műveleteket, ha másként nem említjük, szobahőmérsékleten hajtjuk végre, az oldószert eltávolítását minden esetben vákuumban végezzük, legfeljebb 40°C-os fürdő alkalmazásával. A vékonyréteg-kromatográfiás meghatározásokat kereskedelmi forgalomban lévő szilikagéllemezen végezzük, az adott példában ismertetett futtatóeleggyel.

1. példa

4"-Epi-eritromicin A-oxim [az (I) képletű 4"-epimer-származék oximjának] előállítása
50 g (0,0646 mól) 4"-epi-eritromicin A-t 265 ml piridinben oldunk. Hozzáadunk 112,2 g (1,615 mól) hidroxil-amin-hidrogén-kloridot és a szuszpenziót 16 órán át keverjük. A reakcióelegyet sűrű szuszpenzióvá koncentrálnak. 300 ml izopropanollal hígítjuk, alaposan összekeverjük, szűrjük és 3x100 ml izopropanollal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük, és bepároljuk. A kapott vízdékonny habot éterrel eldörzsölve 100 g cím szerinti nyersterméket kapunk, hidro-

gén-klorid-sója formájában. A nyersterméket metilén-klorid és vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat között — melynek pH-ját híg nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítottuk — megosztva tisztítjuk. A vizes fázist elválasztjuk és etil-acetáttal, majd éterrel mossuk. Az egyesített szerves fázisokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd szárazra pároljuk. 59,5 g terméket kapunk, fehér hab formájában.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,5$ (futtatóelegy: 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid elegy);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,31 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$],
3,32 (3H, s, kladinóz CH_3O).

2. példa

4"-Epi-9a-aza-9a - homoeritromicin A [(IIb) képletű vegyület] előállítása
59,2 g (0,0787 mól) 1. példa szerint előállított terméket 400 ml acetonban oldunk. Az oldathoz 60 g nátrium-hidrogén-karbonát 225 ml vízzel készült szuszpenzióját adjuk. 10 perc alatt több részletben hozzáadunk 36,3 g (24,5 ml) metánszulfonil-kloridot, 50 ml acetonban oldva, miközben a hőmérsékletet hűtőfürdővel 30°C alatt tartjuk. A reakcióelegyet 4,5 órán át keverjük, az acetont ledesztilláljuk, 400 ml metilén-kloridot adunk a vizes maradékhoz és a pH-ját 6 n hidrogén-klorid-oldattal 5,6-ra állítjuk. A vizes fázist elválasztjuk, metilén-kloriddal kétszer mossuk, majd pH-ját 6 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A bázikus oldatot friss metilén-kloriddal kétszer, majd egyszer etil-acetáttal és végül egyszer éterrel extraháljuk. A bázikus kémhatású szerves extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 41 g cím szerinti terméket kapunk, elefántcsontszínű hab formájában.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,4$ (futtatóelegy: 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid elegy);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,27 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$],
3,29 (3H, s, kladinóz CH_3O);

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , tetrametil-szilán belső standard) δ (ppm):

177,24 (lakton $\text{C}=\text{O}$),
163,53 (amid $\text{C}=\text{O}$),
102,29 és 95,24 (C-3, C-5),
40,22 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$].

3. példa

2'-O-Acetil-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IIb) képletű vegyület 2'-O-acetátja] előállítása
10 g (0,0136 mól) (IIb) képletű 9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t — melyet a 4 328 334. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás sze-

rint állítottunk elő — 150 ml metilén-kloridban oldunk. Az oldathoz 1,39 g (1,28 ml) ecetsavanhidridet adunk, és a reakcióelegyet 3 órán át keverjük. Az acetilezési reakció előrehaladtát vékonyréteg-kromatográfiás eljárással követjük. A reakció elősegítésére 0,25 ml ecetsavanhidridet, majd újabb 0,5 ml ecetsavanhidridet adunk a reakcióelegyhez, közben a keverést további 1,5, illetve 1 órán át folytatjuk. A reakcióelegyet vízzel hígítjuk, majd pH-ját híg nátrium-hidroxid-oldattal 11-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 11,5 g habot kapunk, melyet 300 g szilikagélen kromatografálva tisztítunk. Az eluálást 9:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol eleggyel végezzük, és vékonyréteg-kromatográfiásan követjük. A kevésbé poláros szennyeződés (3,6 g) eluálódik először, majd a tisztított cím szerinti termék, melyet 2 g fehér hab formájában nyerünk ki.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,2$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid elegy);
 $^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):
 2,02 (3H, s, C-2'-O-CO-CH₃),
 2,26 [6H, s, (CH₃)₂N-],
 3,35 (3H, s, kladinóz CH₃O-).

A fentiekhez hasonló módon eljárva, de ecetsavanhidrid helyett propionsavanhidridet használva állítjuk elő a megfelelő 2'-O-propionil-származékot.

4. példa

2'-O-Acetil-9-dezoxo-9a-benzil-oxi-karbonil-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(V) általános képletű vegyület, R² = acetilcsoport] előállítása

1,7 g (0,00219 mól) 3. példa szerint előállított terméket 70 ml, 5:2 térfogatarányú tetrahidrofuran-víz elegyben oldunk. A pH-t híg nátrium-hidroxid-oldattal 8-ra állítjuk. Hozzáadunk 0,51 g (0,427 mól) karbobenzoxi-kloridot, és az elegyet 2 órán át keverjük, miközben híg nátrium-hidroxid adagolással a pH-t 8 értéken tartjuk. Mivel vékonyréteg-kromatográfiás meghatározás szerint a reakció még nem teljes, további 0,3 ml karbobenzoxi-kloridot adunk az elegyhez, és a pH-t 8 értéken tartva további 3 órán keresztül keverjük az elegyet. A reakcióelegyet nagy mennyiségű vízzel és etil-acetáttal hígítjuk, a pH-t 9,6-ra állítjuk, és a vizes fázist metilén-kloriddal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 2,4 g habot kapunk, melyet 95 g szilikagélen kromatografálva tisztítunk. Az eluálást 170:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid eleggyel végezzük. A tiszta frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, a kapott habot metilén-kloridban felvesszük, és koncentrálnuk, míg a cím szerinti termék kristályosodni kezd. 1,2 g terméket kapunk, olvadáspontja 122°C.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,4$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid elegy);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,00 (3H, s, C-2'-O-CO-CH₃),

2,27 [6H, s, (CH₃)₂N-],

3,35 (3H, s, kladinóz CH₃O-);

10 $^{13}\text{C-MNR}$ -spektrum (CDCl_3 , tetrametil-szilán belső standard) δ (ppm):

176,31 (lakton C=O),

169,36 (C-2'-észter C=O),

157,10 (karbamát C=O),

15 137,0, 127,55 és 127,92 (aromás gyűrű),

40,6 [(CH₃)₂N-].

A fentiek szerint eljárva, de kiindulási anyagként a 3. példa szerint előállított 2'-O-propionil-származékot használva állítjuk elő a megfelelő 2'-O-propionil-9a-benzil-oxi-karbonil-származékot.

5. példa

2'-O-Acetil-9a-benzil-oxi-karbonil-9-dezoxo-4''-dezoxi-4''-oxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IVb) általános képletű vegyület, R²=acetilcsoport] előállítása

4,37 g (3,0 ml, 0,0344 mól) oxalil-kloridot 25 ml metilén-kloridban oldunk és az oldatot -60°C-ra hűtjük. Hozzáadunk 6,70 g (6,09 ml, 0,0856 mól) dimetil-szulfoxidot 9 ml metilén-kloridban oldva. Az elegyet 10 percen át -60°C-on tartjuk, majd hozzáadunk 5,2 g (0,00572 mól) 4. példa szerint előállított terméket 16 ml metilén-kloridban oldva. Az elegyet továbbra is -60°C-on tartva 25 perc múlva hozzáadunk 17,3 g (23,9 ml, 0,172 mól) trietil-amint, majd az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 50 ml vízzel és feleslegben lévő nátrium-hidrogén-karbonáttal hígítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 6,8 g cím szerinti terméket kapunk, ragacsos hab formájában.

30

35

40

Vékonyréteg-kromatogramm:

45 $R_f = 0,6$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol-tömény ammónium-hidroxid);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,05 (3H, s, C-2'-O-CO-CH₃),

50 2,25 [6H, s, (CH₃)₂N-],

3,32 (3H, s, kladinóz CH₃O-),

7,37 (5H, s, aromás protonok),

Tömegspektrum (m/e):

55 536 és 518 [fő csúcsok N-benzil-oxi-karbonil-aglikon-ion (a C-1'' és C-5 helyen végbement hasadás miatt mindkét cukor hiányzik)]

200 (alapcsúcs, deozaminból származó fragmens)

60 125 (semleges, cukorból származó fragmens).

A fenti közlterméket a következő reakciólépésben előnyösen közvetlenül felhasználjuk.

65 A fentiek szerint eljárva, de a 3. példa szerint előállított 2'-O-propionil-származékot

használva állítjuk elő a megfelelő 2'-O-propionil-4"-oxo-származékot.

6. példa

9a-Benzil-oxi-karbonil-9-dezoxo-4"-dezoxi-4"-oxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IVa) képletű vegyület] előállítása

1,0 g 5. példa szerint előállított terméket 25 ml metanolban 65 órán át keverünk, majd habbá koncentrálnak. A habot metilén-kloridban felvesszük, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk és újra bepároljuk. A kapott habot 20 g szilikagélen kromatografálva tisztítjuk, az eluálást 13:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol eleggyel végezzük. A tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. 336 mg cím szerinti tisztított terméket kapunk, hab formájában.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,1$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy);

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , tetrametil-szilán belső standard) δ (ppm):

210,87 (C-4" CO),
176,03 (lakton C=O),
157,41 (karbamát C=O),
136,31, 128,2 és 128,0 (aromás gyűrű),
104,15 és 96,83 (C-3, C-5).

A cím szerinti terméket úgy is előállíthatjuk, hogy 6 g 5. példa szerint előállított terméket 150 ml metanolban 16 órán át keverünk, majd 4 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk és bepároljuk. 6,2 g cím szerinti terméket kapunk, ragacsos hab formájában, amelynek tisztasága vékonyréteg-kromatográfiás meghatározás szerint (R_f és futtatóelegy a fenti) megfelelő ahhoz, hogy a következő reakciólépésben közvetlenül felhasználhassuk.

A fentiek szerint eljárva, az előző példa szerint előállított 2'-O-propionil-észter szolvólízisével is cím szerinti terméket kapunk.

7. példa

4"-Epi-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IIIc) képletű vegyület] előállítása

A. eljárás

40 g 2. példa szerint előállított terméket 600 ml metanolban oldunk. A hőmérsékletet 38°C alatt tartva 45 perc alatt hozzáadunk 45 g nátrium-bór-hidridet. A reakcióelegyet 64 órán át keverjük, majd bór-hidrid felesleget, és a termék bór-észter-komplexét tartalmazó sűrű szuszpenzióvá koncentrálnak. Az utóbbi vegyületet 500 ml metilén-klorid és 500 ml víz között megosztjuk, majd a következő műveletsort hajtjuk végre:

a pH-t híg hidrogén-klorid-oldattal keverés közben 2,5 állandó értékre állítjuk; az elegyet 25 percen át erősen keverjük, a vizes fázist elválasztjuk, hozzáadunk 500 ml friss metilén-kloridot, pH-ját híg nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk, és a metilén-kloridos fázist

8

elválasztjuk; a 9,5 pH-jú metilén-kloridos fázishoz 500 ml vizet adunk, s a fenti műveletsort még kétszer megismételjük.

A harmadik kezelés végén kapott (9,5 pH-jú metilén-kloridos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. 34 g nyerste-méket kapunk, hab formájában, melyet 150 ml forró izopropil-éterből kristályosítunk, lehűtjük, és 300 ml pentánnal hígítjuk. 25,8 g tisztított cím szerinti terméket kapunk, fehér kristályok formájában, olvadáspontja 170 - 180°C .

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,5$ (futtatóelegy: 9:1 térfogatarányú kloroform-dietil-amin elegy), illetve

$R_f = 0,1$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid-metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy);

^1H -NMR-spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,26 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$],
3,29 (3H, s, kladinóz CH_3O);

^{13}C -NMR-spektrum (CDCl_3 , tetrametil-szilán belső standard) δ (ppm):

179,44 (lakton C=O),
103, 57 és 96,70 (C-3 és C-5),
41,50 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$].

B. eljárás

6,2 g 6. példa szerinti, nem kromatografált terméket 200 ml etanolban oldunk, és 12,5 g Raney-nikkel katalizátor jelenlétében $4,429 \cdot 10^5$ Pa nyomáson 18 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük, 20 g friss Raney-nikkelt adunk a szűrlethez, és a hidrogéneezést 4 órán át tovább folytatjuk. Az elegyet szűrjük, újra friss katalizátort adunk a szűrlethez, és további 16 órán át hidrogénezzük. A reakcióelegyet leszűrjük, a szűrletet bepároljuk. Cím szerinti nyerste-méket kapunk fehér hab formájában, melyet metilén-klorid és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldat között megosztunk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és újra bepároljuk. 3,6 g fehér habot kapunk, melyet a fentebb ismertetett módon kristályosítunk. 955 mg tisztított, cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai állandói azonosak az A. eljárás termékének megfelelő állandóival.

8. példa

4"-Epi-9-dezoxo-9a-hidroxi-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3'-N-oxid [(VI) képletű vegyület] előállítása

3,0 g 7. példa szerinti terméket nitrogén-atmoszférában, keverés közben 15 ml 1:1 térfogatarányú tetrahydrofurán-metanol elegyben oldunk. Hozzáadunk 5 ml 30%-os hidrogén-peroxidot, 0,5 óra elteltével újabb 2,5 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk az elegyhez, majd 0,5 óra elteltével a reakcióelegyet óvatosan (hőfejlődés) feleslegben lévő nátrium-szulfitot tartalmazó 1:1 térfogatarányú metilén-klorid-víz elegybe öntjük. A pH-t 9-re állítjuk, a vizes fázist friss metilén-klo-

riddal, majd etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 2,7 g cím szerinti terméket kapunk.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,15$ (futtatóelegy: 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

3,21 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-O}$],

3,38 (3H, s, kladinóz $\text{CH}_3\text{O-}$)

Tömegspektrum (m/e):

576 (főcsúcs, a C-5 dezozamin lehasadásból származó ion), 418 (N-hidroxiglükon ion, mindkét-cukor hányzik), mindkét csúcs jellemző az aglikon rész -N-OH csoportjára.

9. példa

4"-Epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3'-N-oxid [(VIb) képletű vegyület] előállítás 2,6 g (0,034 mól) 8. példa szerint előállított vegyületet 100 ml metilén-kloridban oldunk. Erős keverés közben hozzáadunk 37,5 g (0,271 mól) kálium-karbonátot, majd 19,3 g (8,5 ml, 0,136 mól) metil-jodidot, és a reakcióelegyet 20 órán át keverjük, végül szűrjük és bepároljuk. 2,9 g cím szerinti terméket kapunk, hab formájában.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,3$ (futtatóelegy: 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy)

$R_f = 0,15$ (futtatóelegy: 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy).

A fenti módon nyert, cím szerinti termék 2,8 g-ját 85 g szilikagélen kromatografálva tovább tisztítjuk, az eluálást 90:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid eleggyel végezzük, ezáltal eltávolítjuk a kis mennyiségben jelenlévő, polárosabb szennyezéseket. 0,87 g terméket nyerünk vissza.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,32 (3H, s, aglikon $\text{CH}_3\text{N=}$),

3,20 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-O}$]

3,37 (3H, s, kladinóz $\text{CH}_3\text{O-}$).

10 példa

4"-Epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IIIa) képletű vegyület] előállítása

A. eljárás

0,706 g (0,96 mól) 7. példa szerint előállított terméket 20 ml kloroformban oldunk. Hozzáadunk 0,078 ml 37%-os formaldehidet, majd 0,03 ml hangyasavat, és az elegyet 4 órán át keverjük, majd 7 órán keresztül visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, 30 ml vízbe öntjük, és pH-ját 6 n nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd bepároljuk. 0,7 g cím

szerinti terméket kapunk fehér hab formájában, melyet forró etanol-víz elegyből kristályosítva 302 mg 153°C olvadáspontú anyagot kapunk. A terméket forró etanol-víz elegyből átkristályosítjuk, 246 mg cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 155°C .

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,55$ (futtatóelegy: 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy)

$R_f = 0,6$ (futtatóelegy: 9:1 térfogatarányú kloroform-dietil-amin elegy);

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (CDCl_3) δ (ppm):

2,29 [9H, széles s, -N- CH_3 aglikon és $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -dezozamin],

3,31 (3H, s, kladinóz $\text{CH}_3\text{O-}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (CDCl_3 , CDCl_3 belső standard) (ppm):

178,89 (laktón C=O),

102,63 és 95,15 (C-3, C-5)

40,38 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$],

Tömegspektrum fő csúcsok (m/e):

590 (a C-1"-nél a kladinóz lehasadásával keletkezett N-metil-aglikon-dezozamin-ion), 416 (a C-1" és C-5 kötés hasadásával mindkét cukorrésztől megfosztott N-metil-aglikon-ion)

158 (alapcsúcs, dezozaminból származó fragmens).

B. eljárás

0,242 g 9. példa szerint előállított kromatografálatlan termék, 0,4 g 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor és 15 ml 95%-os etanol elegyét $4,429 \cdot 10^5$ Pa nyomáson 1 órán át hidrogénezzük. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet bepároljuk. 160 mg cím szerinti terméket kapunk; fehér hab formájában, melyet éter-pentán elegyből kristályosítunk, 124 mg anyagot kapva, az anyagot etanol-víz elegyből átkristályosítva 95 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai állandói azonosak az A eljárással nyert termék megfelelő állandóival.

C. eljárás

319 mg 9. példa szerint előállított, kromatográfiásan tisztított termék, 1,5 g 50% víztartalmú Raney-nikkel és 20 ml etanol elegyét $4,429 \cdot 10^5$ Pa nyomáson 1,5 órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel elválasztjuk, és az anyalúgot szárazra pároljuk. 205 mg cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai állandói azonosak az A eljárás szerinti termék megfelelő állandóival.

11. példa

2'-O-Acetil-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállítása

2,5 g (3,34 mmól) 5. referencia példa szerint előállított termék, 0,339 ml (3,6 mmól) ecetsavanhidrid és 30 ml metilén-klorid elegyét 4 órán át keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, és a maradékot 50 ml etil-acetátban oldjuk. Hozzáadunk 50 ml vizet és pH-ját 1 n nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A vizes fázist elválasztjuk és 20 ml friss

etil-acetáttal mossuk. A szerves fázisokat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk, a maradékot 30 ml kloroformban oldjuk és újra bepároljuk. 2,82 g cím szerinti terméket kapunk, szilárd anyag formájában.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ(ppm):

3,31 (C-4"-OCH₃),

2,28 (N-CH₃),

2,25 [N-(CH₃)₂],

2,0 (2'-OCOCH₃).

12. példa

2'-O-Acetil-4"-dezo-4"-oxo-9-dezo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IVd) általános képletű vegyület, R² = acetilcsoport előállítás]

2,5 g (3,2 mmól) 11. példa szerint előállított vegyületet és 0,38 ml (5,23 mmól) dimetil-szulfoxidot 90 ml metilén-kloridban oldunk és az oldatot -70°C-ra hűtjük. A hőmérsékletet -150°C alatt tartva fecskendő segítségével hozzáadunk 0,72 ml (4,95 mmól) trifluor-ecetsavanhidridet, és az elegyet -60°C-on 50 percen át keverjük. Ezután fecskendővel hozzáadunk 1,54 ml (11 mmól) trietil-amint, miközben a hőmérsékletet -150°C alatt tartjuk. A reakcióelegyet ezután 0°C-ra melegítjük, vízzel hígítjuk, és a pH-ját hig nátrium-hidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 2,5 g cím szerinti terméket kapunk, hab formájában. A habot szilikagélén flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, az eluálást 10:1 térfogatarányú kloroform-metanol eleggyel végezzük, vékonyréteg-kromatográfián követjük és 3 frakciót szedünk. Az 1. legtisztább termék frakciókból nyert 1,7 g terméket kloroformban oldjuk, vízzel hígítjuk, pH-ját hig hidrogén-klorid-oldattal 4-re állítjuk, a vizes fázist elválasztjuk, friss kloroformmal hígítjuk, pH-ját hig nátrium-hidroxid-oldattal 9-re állítjuk és a szerves fázist elválasztjuk. Az utolsó vizes fázist friss kloroformmal háromszor extraháljuk. Az utolsó négy szerves fázist egyesítjük, vízzel visszamoszuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 0,98 g tisztított cím szerinti terméket kapunk. Vékonyréteg-kromatogramm:

R_f = 0,7 (futtatóelegy: 5:1:0,1 térfogatarányú kloroform-metanol-ammonium-hidroxid elegy);

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ(ppm):

2,05 (s, 3H, -COCH₃),

2,26 [s, 6H, -N(CH₃)₂],

2,33 (d, 3H, -NCH₃),

3,33 (d, 3H, -OCH₃).

13. példa

4"-Dezo-4"-oxo-9-dezo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IVc) képletű vegyület] előállítás

0,93 g 12. példa szerint előállított terméket metanolban oldunk. 20 perc múlva az elegyet bepároljuk.

10

0,74 g cím szerinti terméket kapunk.

Tömegspektrum (m/e):

746,4, 588,4, 573,4, 413,4, 158,1, 125,1;

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ(ppm):

5,5 (t, 1H, C-1"-H),

4,6 (q, 1H, C-5"-H),

3,35 (s, 3H, -OCH₃),

2,38 (s, 3H, -NCH₃),

2,30 [s, 6H, -N(CH₃)₂].

14. példa

4"-Epi-9-dezo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A [(IIIa) képletű vegyület] előállítás

0,25 g 13. példa szerint előállított termék, 250 mg Raney-nikkel és 20 ml etanol elegyét 4,429·10⁵ Pa nyomáson 4 órán át hidrogénezzük. A katalizátort szűrővel elválasztjuk és a szűrletet bepároljuk. Olajos terméket kapunk, amely állás közben kristályosodik. Az anyagot izopropil-éterrel eldörzsölve, majd szűrve 0,13 g cím szerinti terméket kapunk, amelynek fizikai állandói azonosak a 10. példa termékének megfelelő állandóival.

1. referencia példa

4"-Epi-eritromicin A előállítás

100 g Raney-nikkel iszap, 1 liter vízmentes etanol és 100 g 4"-dezo-4"-oxo-eritromicin A — melyet a 4 510 220. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint állítottunk elő — szuszpenzióját szobahőmérsékleten 4,429·10⁵ Pa nyomáson hidrogén-atmoszférában egy éjszakán át rázatjuk. A katalizátort diaomaföldön átszűrve eltávolítjuk, és a szűrletet vákuumban 300 ml férfogatra bepároljuk. Hozzáadunk 700 ml vizet és a kapott tejszerűen zavaros oldatot gőzfűrdőn melegítjük. Kis mennyiségű etanol hozzáadásával megakadályozzuk az oldatból kicsapódó termék ragacsosodását. A szuszpenziót 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a terméket szűrjük és szárítjuk. 57,6 g cím szerinti terméket kapunk. A szűrletet vákuumban a zavarosodási pontig bepároljuk, az elegyet 1 órán át keverjük, majd a kivált csapadékot szűrjük és szárítjuk, ily módon újabb 21,4 g cím szerinti terméket kapunk.

Az egyesített termékek olvadáspontja 141-144°C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃) δ(ppm):

3,3 (3H, s),

2,3 (6H, s),

1,4 (3H, s).

2. referencia példa

Eritromicin A-oxim-hidrogén-klorid előállítás

500 g (0,681 mól) eritromicin A-t nitrogénatmoszférában 2,787 kg (2,85 liter, 35,29 mól) piridinben oldunk. Hozzáadunk 1,183 kg (17,02 mól) hidroxil-amin-hidrogén-kloridot, az elegyet 22 órán át keverjük, majd sűrű szuszpenzióvá koncentrálnak, szűrjük, és

65

izopropanollal mossuk. Az egyesített szűrletet és mosófolyadékot újra bepároljuk, sűrű, viaszos anyagot kapunk, amelyet 2 liter vízzel eldörzsölve kristályosítunk. 615 g terméket kapunk, amely kevés vizet tartalmaz, és a következő reakciólépésben tökéletes szárítás nélkül felhasználható.

Vékonyréteg-kromatogramm:

$R_f = 0,45$ (futtatóelegy- 60:10:1 térfogatarányú metilén-klorid--metanol--tömény ammónium-hidroxid elegy).

A fenti eljárással 5 g eritromicinből 4,5 g száraz, cím szerinti terméket állítunk elő, amely ^{13}C -NMR-spektruma szerint legalább 95%-os tisztaságú. A fenti termék 1 g-ját 10 ml metanol és 30 ml izopropil-éter elegyből átkristályosítva 725 mg terméket kapunk, olvadáspontja: 187°C (bomlás közben), az irodalmi érték $188-191^\circ\text{C}$, Massey és munkatársai [Tetrahedron Letters, 157-160. oldal, (1970)] szerint.

^{13}C -NMR-spektrum (DMSO- d_6 , tetrametil-szilán belső standard δ (ppm):

174,35 (lakton $\text{C}=\text{O}$),

168,78 ($\text{C}=\text{N}$ -),

101,0 és 95,46 (C-3 és C-5).

3. referencia példa

9a-Aza-9a-homoeritromicin A előállítása

615 g 2. referencia példa szerint előállított, kevés vizet tartalmazó termékből (száraz súlya kb. 506 g, 0,613 mól) a 2. példa szerinti eljárással — a nátrium-hidrogén-karbonát adagolása közben észlelt gázfejlődés mellett — 416 g kristályos cím szerinti terméket állítunk elő. ^{13}C -NMR-spektruma (CDCl_3 , CDCl_3 belső standard) δ (ppm): 177,54 (lakton $\text{C}=\text{O}$), 163,76 (amid $\text{C}=\text{O}$), 102,28 és 94,20 (C-3 és C-5), 40,13 [$(\text{CH}_2)\text{N}$] $_7$.

4. referencia példa

9-Dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállítása

A 3. referencia példa szerint előállított terméket nátrium-bór-hidrides redukcióval,

Kobrehel és munkatársai fentebb már idézett eljárása szerint cím szerinti terméké alakítjuk.

5. referencia példa

9-Dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállítása

21,1 g (0,0287 mól) 4. referencia példa szerint előállított terméket a 10. példában ismertetett eljárással alakítunk cím szerinti terméké, melyet először fehér hab formájában választunk el, majd forró etanol-víz elegyből átkristályosítunk. 18,0 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspontja 136°C .

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A előállítására, *azzal jellemezve, hogy*

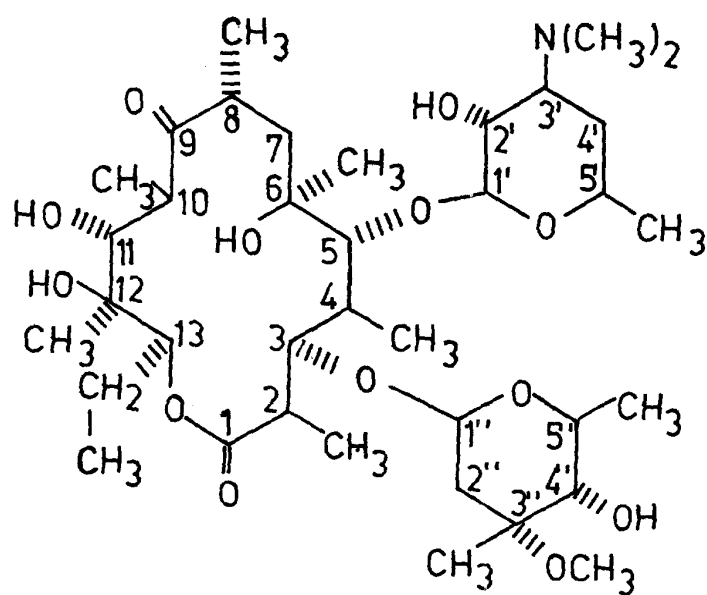
a) a 4"-epi-9-dezoxo-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t formaldehiddel, hangyasav, jelenlétében metilezzük, a reakció szempontjából inert oldószerben, 20 és 100°C közötti hőmérsékleten; vagy

b) a 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-3'-N-oxidot hidrogénnel, nemesfém- vagy Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében a reakció szempontjából inert oldószerben, 20 és 100°C közötti hőmérsékleten N-dezoxigénezzük; vagy

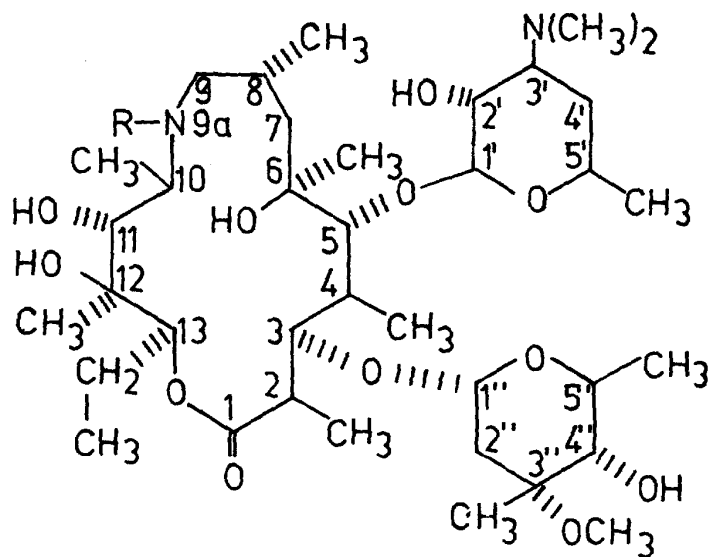
c) a 4"-dezoxi-4"-oxo-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t nemesfém- vagy Raney-nikkel-katalizátor jelenlétében a reakció szempontjából inert oldószerben 20 és 100°C közötti hőmérsékleten hidrogénezzük.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti a), b) és c) eljárással előállított 4"-epi-9-dezoxo-9a-metil-9a-aza-9a-homoeritromicin A-t, a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó- és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítményé alakítjuk.*

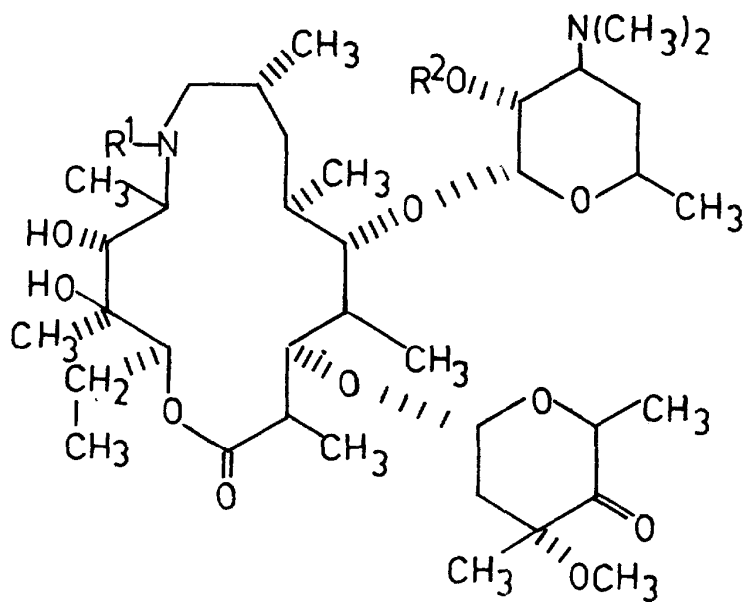
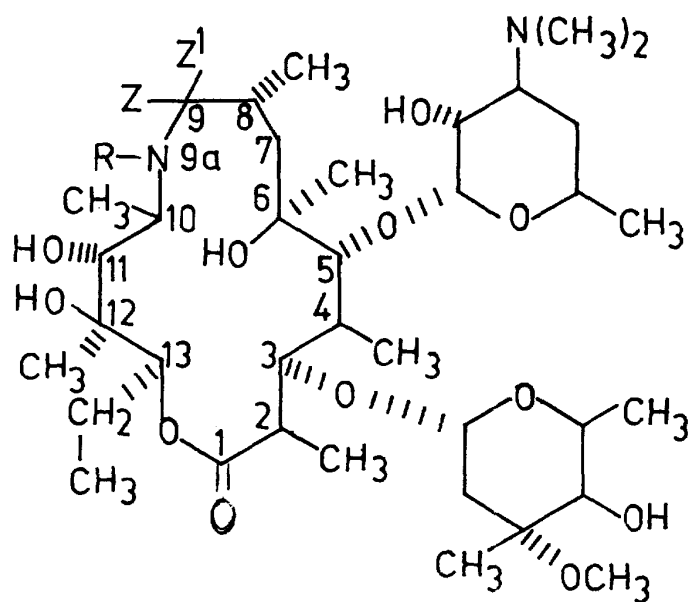
Int.Cl. C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

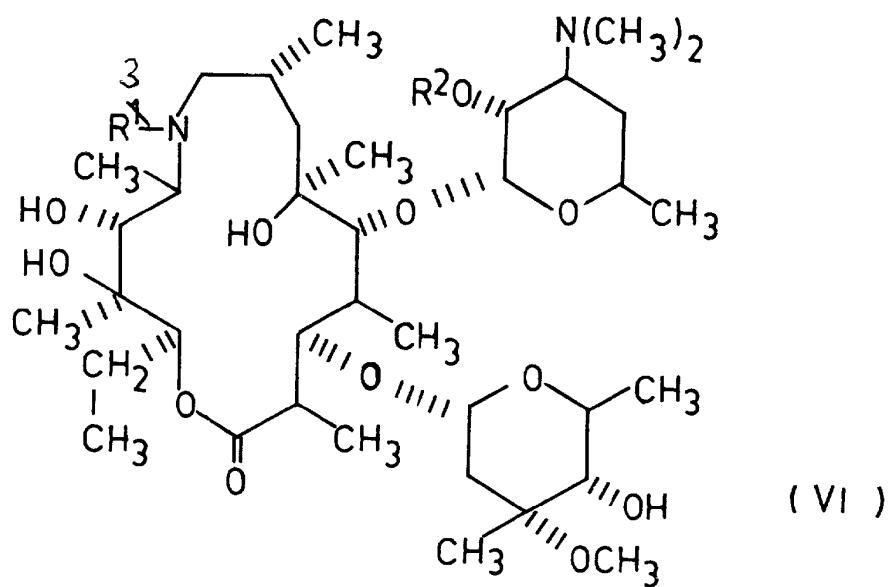
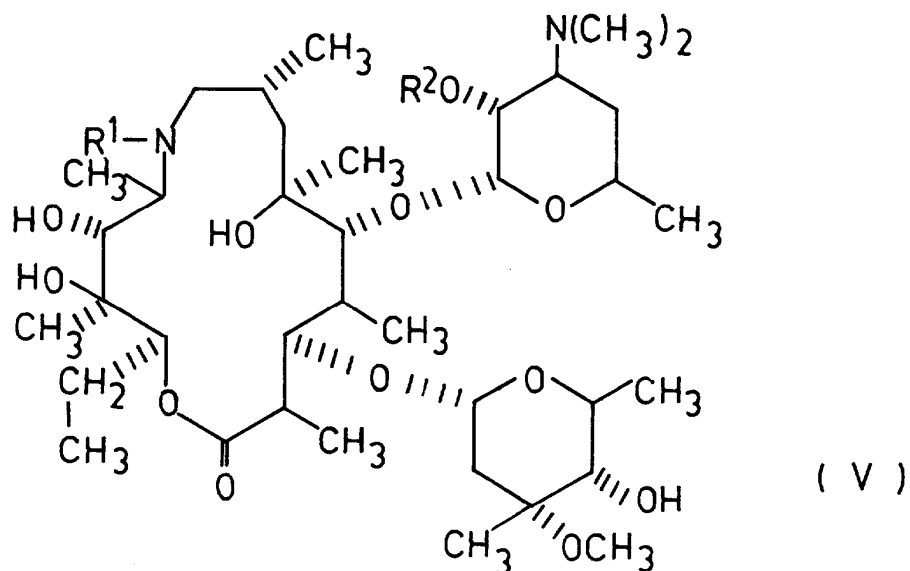


(I)



(II)





Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 988. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod