



FI000110780B



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 110780 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

31.03.2003

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

C07H 17/00, 17/08, A61K 31/7048, 31/7052
A61P 31/04

(21) Patentihakemus - Patentansökning

951003

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

03.03.1995

(24) Alkuperä - Löpdag

03.03.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

05.09.1995

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

04.03.1994 US 206551 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Yang, Bingwei V., 27 Lincoln Road, Waterford, CO 06385, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

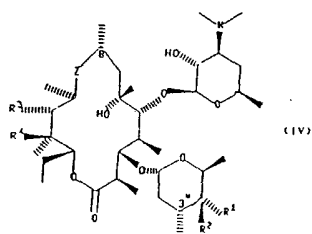
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Erytromysiinin ja atsitromysiinin 3"-desmetoksijohdannaiset
3"-desmetoxiderivat av erytromycin och azitromycin

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on erytromysiini- ja atsitromysiini johdannaisia, joilla on kaava



3) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso- tai oksiimiryhmän;

R^3 ja R^4 ovat kumpikin hydroksyyli tai ne muodostavat yhdessä karbonaatti- tai tio- karbonaattiryhmän;

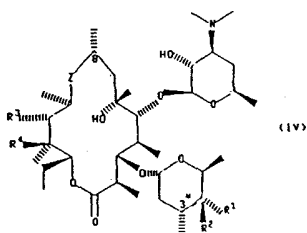
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

jossa Z on $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ tai $\text{C}=\text{O}$;
 R^1 ja R^2 valitaan seuraavasti

1) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyli tai fenyyli, edellyttäen, että Z ei ole CO;

2) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 valitaan riippumattomasti ryhmästä H ja $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, tai on OR^7 , jossa R^7 on H tai $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli; ja

Uppfinningen avser erytromycin- och azid-romycinderivat med formeln



110780

vari

Z är $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ eller $\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}$;

R^1 och R^2 är valda från

1) en av R^1 och R^2 är OH och den andra av R^1 och R^2 är $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl eller fenyl, förutsatt att Z inte är CO;

2) en av R^1 och R^2 är H och den andra av R^1 och R^2 är NR^5R^6 , vari R^5 och R^6 är oberoende valda från H och $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl eller OR^7 , vari R^7 är H eller $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl; och

3) R^1 och R^8 bildar tillsammans en oxo- eller oximgrupp;

R^3 och R^4 är vardera en hydroxyl eller bildar tillsammans en karbonat eller tiokarbonatgrupp;

och farmaceutiskt godtagbara salter av dessa.

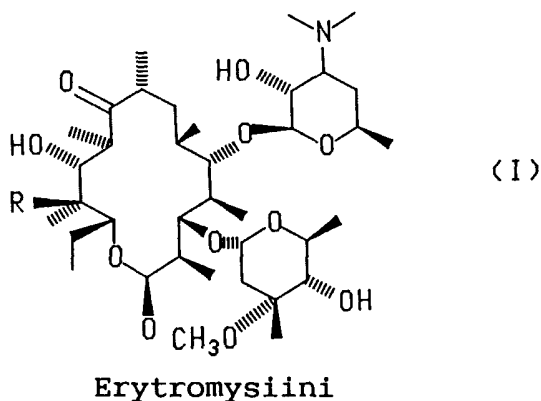
Erytromysiinin ja atsitromysiinin 3"-desmetoksi johdannaiset

Keksinnön kenttä

5 Tämän keksinnön kohteena ovat antibiootit ja erityisesti 3"-desmetoksiatsitromysiini, 3"-desmetoksierytromysiini ja niiden johdannaiset. Nämä uudet yhdisteet ovat hyödyllisiä antibakteerisina aineina nisäkkäissä, mukaan lukien ihminen.

10 Keksinnön tausta

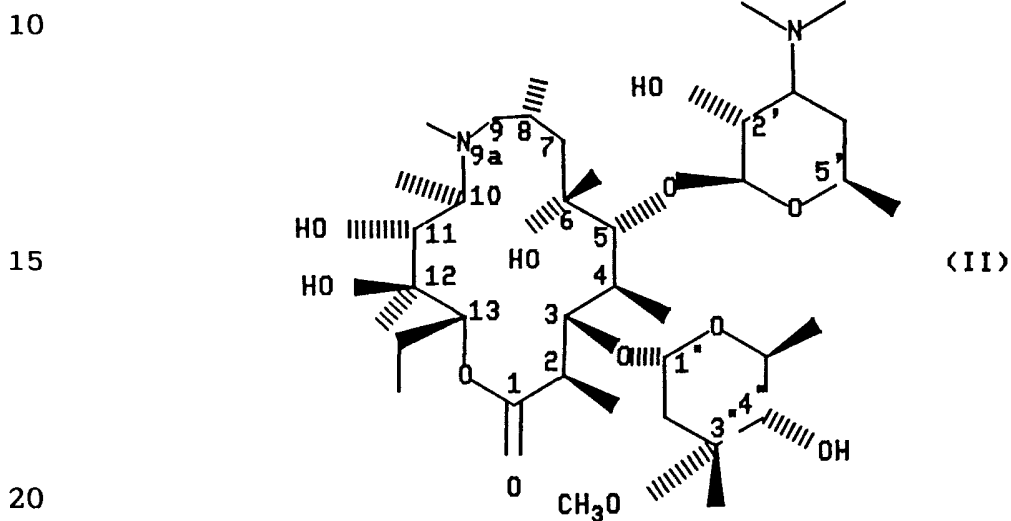
Erytromysiini on antibiootti, joka on muodostunut *Streptomyces erythreus* -kannan viljelystä sopivassa ravintoliuoksessa, kuten on esitetty US-patentissa nro 2 653 899. Erytromysiiniä, joka muodostetaan kahtena muotona A ja B, kuvaa seuraava rakenne (I):



Erytromysiini	R
A	-OH
B	-H

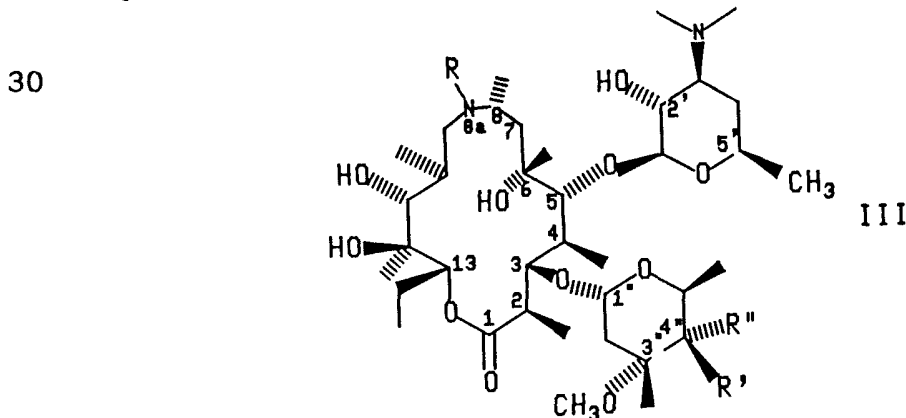
Rakenne paljastaa, että antibiootilla on kolme pääosaa: sokerifragmentti, joka tunnetaan kladinoosina, toinen sokeriosa, joka sisältää emäksisen aminosubstituentin ja joka tunnetaan desosamiinina ja 14-jäseninen laktonirengas, johon viitataan erytronolidina A tai B tai makrolidirenkaana. Atsitromysiini on U.S.A.N. (tavaramerkki) 9a-atsa-9a-metyyli-9-deokso-9a-homoerytromysiinille A,

joka on laajaspektrinen antibakteerinen yhdiste, joka on johdettu erytromysiinistä A. Atsitromysiinin löysivät toisistaan riippumatta Bright, US-patentti nro 4 474 768 ja Kobrehel et al., US-patentti nro 4 517 359, jotka molemmat patentit on liitetty tähän viitteinä ja se on nimetty N-metyyli-11-atsa-10-deokso-10-dihydro-erytromysiiniksi A näissä patenteissa. Sillä on seuraava rakenne (II), jossa tavallisesti käytetty numerointijärjestelmä on esitetty seuraavassa:



Edeltävissä patenteissa esitetään myös, että yhdisteellä (II) ja tietyillä sen johdannaisilla on antibakteerisia ominaisuuksia.

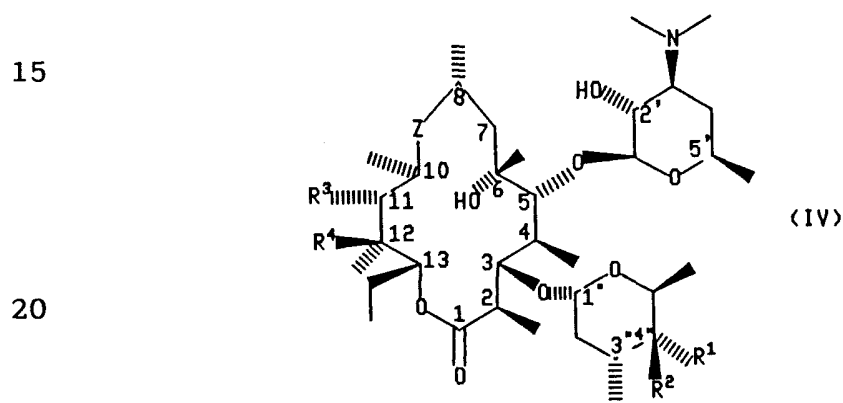
25 EP-patenttihakemukset 0 508 699A1, 0 503 932A1 ja 0 503 949A1 (Merck & Co. Inc.) kuvaavat 9-deokso-8a-atsa-8a-homoerytromysiini A johdannaisia, mukaan lukien ne, joilla on kaava



jossa R on vety, substituoitu tai substituimaton (C_1 - C_{10})-alkyyli, (C_2 - C_{10})alkenyylit tai aryyli-sulfonyyli ja (muun muassa) toinen R^1 :stä ja R^{II} :sta on vety ja toinen valitaan ryhmästä hydroksyyli, aralkyylikarbonyylioksi, amino tai amino, joka on substituoitu millä tahansa (C_1 - C_{10})alkyyli-karbonyyllilla, aryylikarbonyyllilla, aryyli(C_1 - C_{10})alkyyli-karbonyyllilla, (C_1 - C_{10})alkoksikarbonyyllilla, aryyli(C_1 - C_{10})-alkoksikarbonyyllilla, heteroaryylikarbonyyllilla, hetero-aryylialkyylikarbonyyllilla tai aryyli-sulfonyyllilla ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä.

Keksinnön yhteenveto

Tämän keksinnön kohteena ovat yhdisteet, joilla on kaava



jossa Z on $CH_2-N(CH_3)$, $N(CH_3)-CH_2$ tai $\overset{O}{\parallel}C$;

25 R^1 ja R^2 valitaan seuraavasti

1) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on (C_1 - C_6)alkyyli, (C_2 - C_6)alkenyylit tai fenyylit, edellyttäen, että Z ei ole CO;

2) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 valitaan riippumattomasti ryhmästä H ja (C_1 - C_6)alkyyli, tai on OR^7 , jossa R^7 on H tai (C_1 - C_6)alkyyli; ja

3) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso- tai oksiimi-ryhmän;

R^3 ja R^4 ovat kumpikin hydroksyyli tai ne muodostavat yhdessä karbonaatti- tai tiokarbonaattiryhmän; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

5 Tämän keksinnön kohteena ovat edelleen farmaseuttiset koostumukset, jotka sopivat bakteeritulehdusten hoitoon, jotka koostumukset sisältävät kaavan IV yhdistettä, jossa kaikki arvot ovat kuten edellä on määritetty, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantoainetta.

10 Tämän keksinnön kohteena on edelleen menetelmä bakteeritulehduksen hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan antibakteerisesti vaikuttava määrä kaavan IV makrolidi antibioottista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää happoadditiosuolaa, jolloin kaikki
15 muuttujat ovat kuten edellä on määritetty.

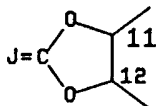
Kun Z on $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, vaaditut yhdisteet vastaavat 3"-desmetoksijohdannaisia, joilla on 9-deokso-8a-atsa-8a-homoerytromysiini A makrolidirengas, ts. edeltävän kaavan III makrolidirengaan kaltainen.

20 Kun Z on $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$, vaaditut yhdisteet vastaavat 3"-desmetoksijohdannaisia, joilla on 9a-atsa-9a-metyyli-9-deokso-9a-homoerytromysiini A makrolidirengas, ts. sen kaltainen makrolidirengas, joka on esitetty edeltävässä kaavassa II.

25 Kun Z on $\overset{\text{O}}{\underset{||}{\text{C}}}$, vaaditut yhdisteet vastaavat 3"-desmetoksijohdannaisia, joilla on erytromysiini makrolidirengas, ts. makrolidirengas, joka on edeltävän kaavan I kaltainen.

30 Edeltävä viittaus R^3 :een ja R^4 :een, jotka yhdessä muodostavat karbonaatti- tai tiokarbonaattiryhmän, viittaa rakenteeseen, erityisesti rakenteeseen, jossa hiilet on tarkoituksenmukaisesti numeroitu

35



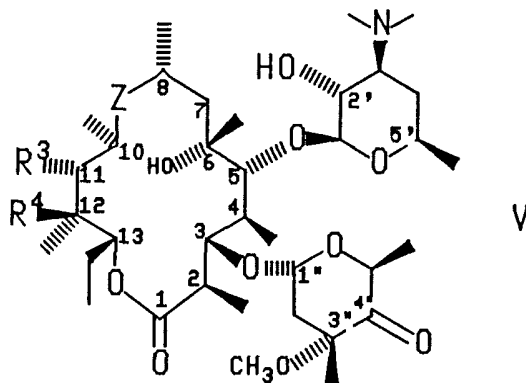
jossa J on O tai S.

Tämän keksinnön yhdisteet ovat hyödyllisiä laaja-
spektrisinä antibiootteina. Ne ovat antibakteerisia aineita,
joita voidaan käyttää yleisesti nisäkkäissä, mukaan
lukien ihminen, ja täten ne ovat hyödyllisiä ihmis- ja
eläinlääketieteessä.

Yksityiskohtainen kuvaus

Kaavan IV yhdisteet voidaan valmistaa menetelmillä,
jotka käsittävät menetelmiä, jotka ovat tunnettuja kemian
alalla rakenteellisesti analogisten yhdisteiden valmistamiseksi.
Tällaiset menetelmät kaavan IV yhdisteiden valmistamiseksi
kuuluvat edelleen tämän keksinnön piiriin ja niitä kuvataan
seuraavissa menetelmissä, joissa yleisten radikaalien
merkitykset ovat kuten edellä on annettu, ellei toisin
määritetä. Menetelmät voidaan yleisesti toteuttaa kaavan
IV yhdisteille, joissa:

A) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä oksoryhmän, toteuttamalla
yhdisteen, jolla on kaava V, deoksygenointi (ts. 3"-metoksiryhmä
poistetaan)



samariumjodidilla SmI_2 . Reaktio voidaan toteuttaa pääpiirteittäin
kuten on esitetty julkaisussa J. Org. Chem., 51, 1135 - 1138 (1986).
Reaktio voidaan toteuttaa sopivassa liuottimessa tai liuottimien
seoksessa, esimerkiksi tetrahydrofuraanissa (THF) tai tetrahydrofuraanin
ja metanolin seoksessa ja lämpötilassa -78°C . Tuote voidaan eristää

5

10



25

35

Reaktio voidaan toteuttaa sopivassa liuottimessa, kuten (C_1-C_3)alkoholissa, esim. metanolissa, huoneenlämpötilassa useiden tuntien aikana. Reaktio voidaan valinnaisesti toteuttaa emäksen, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallikarbonaatin läsnä ollessa, joista bariumkarbonaatti on edullinen. Hydroksyyliamiinia käytetään ekvivalenttina määränä tai edullisesti ylimäärin. Tavallisesti hydroksyyliamiinia käytetään määränä 5 ekvivalenttia/ekvivalentti 4"-oksoyhdistettä. Käsittely toteutetaan tavallisesti esimerkiksi poistamalla alkoholiliuotin (esim. haihduttamalla) tyhjössä, mitä seuraa haluttaessa seoksen lisääminen, jossa on vettä ja etyyliasetaattia. Tuote voidaan eristää valuttamalla pois etyyliasetaattikerros ja haihduttamalla.

D) Toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on amino, pelkistämällä vastaava 4"-oksiimi tarkoituksenmukaisella pelkistimellä, kuten vedyllä Raney-nikkelikatalyytin kanssa. Kemiallinen menettelytapa on pääosin samanlainen kuten on esitetty edellä mainituksessa '982 Hausken patentissa. Reaktio toteutetaan pääosin ravistaen huoneenlämpötilassa 4"-oksiimia liuottimessa, kuten (C_1-C_3)alkoholissa, esim. etanolissa, Raney-nikkelin kanssa ja vedyn alipaineessa, tavallisesti 50 psi:ssä. Käsittely toteutetaan tavalliseen tapaan suodattamalla katalyytin poistamiseksi, mitä seuraa alkoholiliuottimen haihduttaminen.

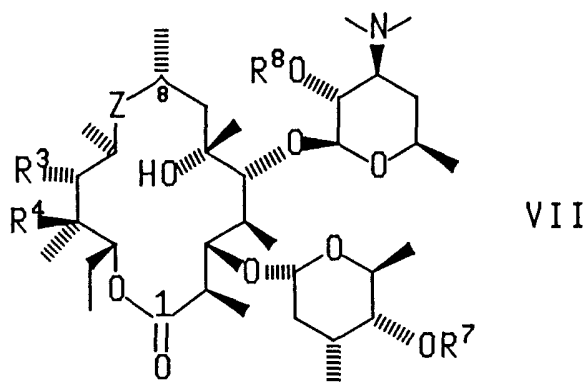
E) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 ovat riippumattomasti H ja (C_1-C_6)alkyyli, edellyttäen, että ainakin toinen R^5 :stä ja R^6 :sta on muu kuin H, toteuttamalla huoneenlämpötilassa vastaavan 4"-aminoyhdisteen pelkistävä aminointi vastaavalla (C_1-C_6)aldehydillä sopivassa liuottimessa, kuten klooratussa hiilivedyissä (esim. metyleenikloridissa tai dikloorietaanissa), sopivan pelkistimen, kuten natriumboorihydridin, natriumsyaaniboorihydridin tai natriumtriase-tyyliboorihydridin läsnä ollessa ja orgaanisen hapon, ku-

ten etikkahapon tai propionihapon läsnä ollessa. Mikäli toinen R^5 :stä tai R^6 :sta on H ja toinen on (C_1-C_6) alkyyli, niin käytetään yhtä ekvivalenttia (C_1-C_6) aldehydiä. Mikäli kumpikin R^5 :stä ja R^6 :sta on (C_1-C_6) alkyyli ja molemmat ovat
 5 samoja, tulisi käyttää kaksi ekvivalenttia (C_1-C_6) aldehydiä. Mikäli sekä R^5 että R^6 ovat (C_1-C_6) alkyyli, mutta ovat erilaisia, tulisi käyttää kahta vastaavaa (C_1-C_6) aldehydiä, yksi ekvivalentti kumpaakin, peräkkäisesti. Käsittely toteutetaan tukahduttamalla vedellä, uuttamalla etyyliasetaatilla ja haihduttamalla liuotin.
 10

F) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OR^7 , jossa R^7 on (C_1-C_6) alkyyli, muuttamalla yhdiste, jolla on kaava VII

15

20



25

jossa R^8 on (C_2-C_4) alkyylikarbonyyli, vastaavaksi 2'-hydroksiyhdisteeksi. R^8 on edullisesti asetyyli. Konversio voidaan toteuttaa yksinkertaisella deasyloinnilla alemman alkoholin kanssa, kuten edellä on kuvattu vaiheessa (B); käsittely tuotteen eristämiseksi voidaan toteuttaa haihduttamalla liuotin.

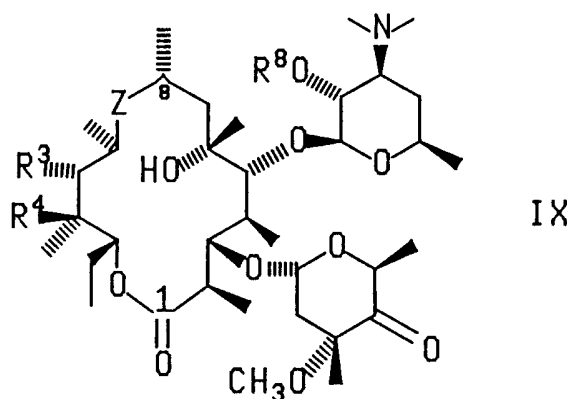
30

G) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH, pelkistämällä vastaava 4"-oksoyhdiste, jolla on kaava VIII

etyylieetterissä lisätään liuos, jossa on Grignard reagenssia, ja seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa tavallisesti n. yhdestä tunnista useisiin tunteihin, esim. yön yli. Kyllästettyä vesipit oista ammoniumkloridiliuosta voidaan sitten lisätä ja vesipitoinen liuos uutetaan kloroformilla tai etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros voidaan poistaa ja haihduttaa antamaan tuote.

5 I) R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä karbonaatti- tai tiokarbonaattiryhmän, saattamalla vastaava kaavan IV yhdiste, jossa R^3 ja R^4 ovat hydroksi, reagoimaan etyleeni-
10 karbonaatin tai 1,1-tiokarbonyylidi-imidatsolin kanssa, vastaavasti, sopivassa liuottimessa, kuten etyyliasetaatissa, bentseenissä tai klooratussa alemmassa hiilivedyissä. Vaikka karbonaatti (tai tiokarbonaatti) muodostetaan
15 tavallisesti kaavan IV yhdisteen kanssa, se voidaan myös muodostaa missä tahansa välivaiheessa, esimerkiksi käyttäen kaavojen V, VI, VII, VIII tai IX yhdisteitä, joissa R^3 ja R^4 ovat hydroksi. Reaktio toteutetaan tavallisesti palautusjäähdytyslämpötiloissa n. 3 - 6 tunnin aikana. On
20 edullista että käytetään 3 - 5-kertaista ylimäärää karbonaattia tai di-imidatsolia suhteessa makrolidilähtöaineeseen, jotta varmistettaisiin pääosin reaktion loppuunvieminen. Ylimäärä voidaan lisätä reaktion alussa tai se voidaan lisätä jaettuina lisäyksinä tai annoksina reaktion
25 kuluessa. Tämän jälkeen lisätään vettä ja tuote uutetaan reaktioliuottimeen. Liuotin poistetaan tämän jälkeen ja jäännöstuote puhdistetaan tavallisin menetelmin.

Lähtöaineet käytettäviksi edeltävissä vaiheissa (A) tai (B) voidaan valmistaa vastaavasta yhdisteestä, jolla
30 on kaava IX



- menetelmällä, jota ovat kuvanneet Bright et al. julkaisus-
sa J. Antibiot., XLI (8), 1029 - 1047 (1988). Kaavan IX
yhdisteen valmistamiseksi voidaan vastaava tunnettu lähtö-
aine, jolla on kaava I, II tai III, selektiivisesti suo-
jata asyloimalla 2'-hydroksiryhmä käsittelemällä lähtöai-
netta asyylihappoanhydridillä, kuten etikka- tai propioni-
happoanhydridillä sopivassa liuottimessa, kuten klorofor-
missa huoneenlämpötilassa useita tunteja standardimenetel-
mien mukaisesti. Reaktio voidaan sitten tukahduttaa vedel-
lä, pH säädetään arvoon 2,5 1 N HCl:llä ja orgaaninen ker-
ros poistetaan ja hylätään. Vesipitoisen liuoksen pH voi-
daan sitten säätää emäksiseksi (esim. pH-arvoon 9,5) alka-
limetallihydroksidilla ja uuttaa yhdellä tai useammalla
lisämäärällä orgaanista liuotinta. Orgaaniset uuttokerrok-
set tai -kerros voidaan sitten yhdistää ja kuivata (esim.
suodattamalla vedettömän suolan, kuten vedettömän natrium-
sulfaatin läpi) ja tuote eristetään haihduttamalla. Tuote,
nyt 2'-suojattu asyyli-ryhmällä, voidaan sitten hapettaa
modifioiduissa Moffat-Pfitzner-olosuhteissa (DMSO ja 1-(3-
dimetyyliaminopropyyli)-3-etyylikarbodi-imidi pyridinium
trifluoriasetaatin läsnä ollessa kuten Bright et al. ovat
edellä kuvanneet) sekoittaen tavallisesti yksi - useita
tunteja 4"-hydroksiryhmän hapettamiseksi 4"-oksoryhmäksi.
Reaktio voidaan tukahduttaa vedellä ja tuote (ts. kaavan
IX tuote) uutetaan etyyliasetaattiin pH:n säätämisen jäl-
keen vesipitoisella reaktioväliaineella emäksiseksi (n.

9,5), liuos kuivataan suodattamalla vedettömän suolan (esim. vedettömän magnesiumsulfaatin) läpi ja eristetään haihduttamalla liuotin.

5 Kaavan IX yhdiste voidaan deasyloida alemmalla al-
koholilla, kuten on kuvattu vaiheessa (B), kaavan V yhdis-
teen valmistamiseksi käytettäväksi lähtöaineena vaiheessa
(A). Vaihtoehtoisesti kaavan IX yhdistettä voidaan ensin
käsitellä samariumjodidilla, kuten on kuvattu vaiheessa
(A), kaavan VI yhdisteen valmistamiseksi käytettäväksi
10 lähtöaineena vaiheessa (B). Järjestys, jolla samariumjodi-
di- ja deasylointivaihe toteutetaan, ei ole tärkeä.

Kun deasylointi- ja samariumjodidipelkistys on to-
teutettu kaavan IX yhdisteelle, tuote voi toimia lähtöai-
neena vaiheen (C) yhdisteelle, joka vuorostaan voi toimia
15 lähtöaineena vaiheen (D) yhdisteelle, joka vuorostaan voi
toimia lähtöaineena vaiheessa (E).

Kaavan VIII lähtöaine käytettäväksi vaiheissa (G)
tai (H) voidaan valmistaa asyloimalla (ts. solvolyysoimal-
la) tarkoituksenmukainen kaavan VI yhdiste, kuten on ku-
20 vattu vaiheessa (B), tai deoksygenoimalla tarkoituksenmu-
kainen kaavan V lähtöaine, kuten vaiheessa (A) on kuvattu.

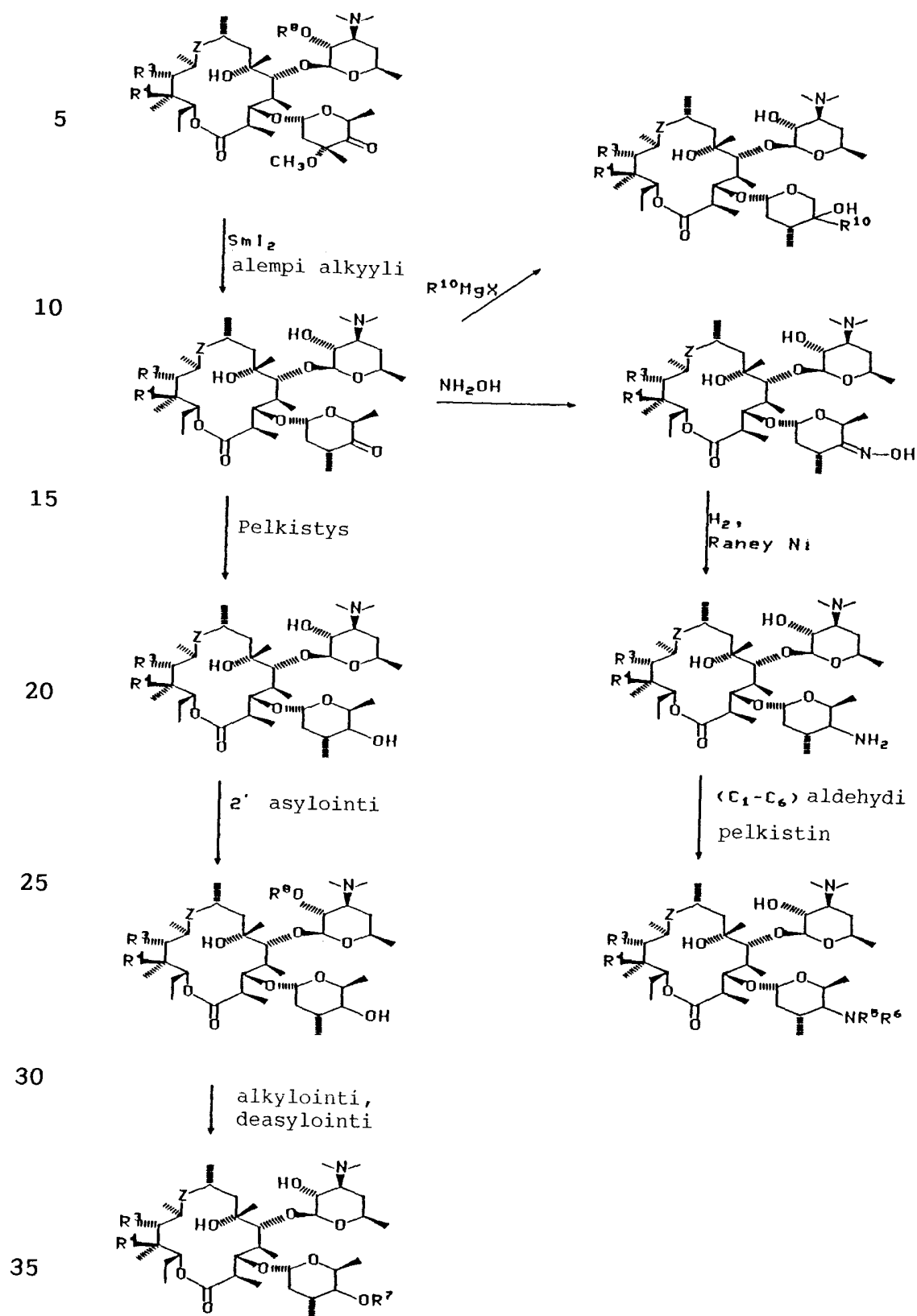
Tuotetta, joka on valmistettu kuten vaiheessa (G),
voidaan käyttää vastaavan kaavan VII lähtöaineen valmista-
miseksi käytettäväksi vaiheessa (F). Lähtöaine voidaan
25 valmistaa ensin asyloimalla selektiivisesti 2'-hydroksi-
ryhmä vastaavasta yhdisteestä, joka on valmistettu kuten
vaiheessa (G), ts. jossa toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja
toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH, mitä seuraa saadun 2'-asy-
loidun yhdisteen käsittely vastaavalla alkylointiaineella,
30 jolla on kaava R^7X , jossa X on halogeeniryhmä, tavallises-
ti kloori tai bromi ja R^7 on (C_1-C_6) alkyyli. Selektiivinen
asylointi voidaan toteuttaa kuten Bright et al. ovat ku-
vanneet julkaisussa J. Antibiot., XLI(8), 1029 - 1047
(1988) mitä edellä on kuvattu. Alkylointi voidaan sitten
35 toteuttaa tavanomaisesti sopivassa liuottimessa kuten

DMSO:ssa, joka on dialkyylietteri, kuten dietyylietteri, THF:ssä tai klooratussa hiilivedyssä, kuten metyleenikloridissa, 1,1-dikloorietyleenissä tai trikloorietyleenissä. Reaktio toteutetaan emäksen, kuten alkalimetalli- tai maa-

5 alkalimetallikarbonaatin (esim. natriumkarbonaatin) läsnä ollessa. Reaktio toteutetaan tavallisesti muutaman minuutin - usean tunnin aikana lämpötilassa 0 °C - liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

- 10 Keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistuksessa käytetyt hyödylliset kemialliset menetelmät on esitetty prosessikaavion avulla kaaviossa 1, jossa on käytetty taval-
- lisiä symboleja ja jossa yksittäinen suora viiva hiiliatomista on yksinkertainen sidos, joka stereokemiallisesti voi olla joko ylös- tai alaspäin.

Kaavio 1



Kuten aikaisemmin on mainittu, tämän keksinnön antibakteeriset aineet ja välituotteet niiden valmistamiseksi voidaan kaikki puhdistaa ja erottaa jäännösaineista valmistuksen jälkeen, esimerkiksi mikäli reaktiota ei viettä loppuun standardimenetelmin makrolidiyhdisteille. Tällaisiin menetelmiin kuuluvat toistokiteyttäminen, pylväskromatografia, valmistava ohutkerroskromatografia ja vastavirtajakautuminen. Edullinen puhdistusmuoto on pylväskromatografia käyttäen silikageeliä stationaarifaasina ja seosta, jossa on kloroformia, metanolia ja 30-%:ista vesipitoista ammoniumhydroksidia (kaupallisesti saatavissa esimerkiksi J. T. Bakerilta) eluenttina. Tavallisesti eluentissa on läsnä ammoniumhydroksidia määränä 0,1 - 2 tilav.-%, metanolia 1 - 10 tilav.-% ja loput on kloroformia.

Kaavan IV antibakteeriset yhdisteet ovat emäksisiä ja täten ne muodostavat happoadditiosuoloja. Kaikki tällaiset suolat kuuluvat tämän keksinnön piiriin ja ne voidaan valmistaa standardimenetelmin kuten makrolidiyhdisteet. Yhdisteet, jotka sisältävät useampia kuin yhden emäksisen keskuksen, ja multi-additiohapposuolat voidaan valmistaa tämän mukaisesti. Yleisesti happoadditiosuolojen valmistuksessa kaavan IV yhdiste saatetaan yhteen stökiometrisen määrän kanssa tarkoituksenmukaista happoa inertissä liuottimessa ja sitten suola otetaan talteen haihduttamalla liuotin suodattamalla, mikäli suola saostuu spontaanisti tai saostamalla käyttäen ei-liuottavaa ainetta, mitä seuraa suodattaminen. Tavallisia suoloja, joita voidaan valmistaa, ovat sulfaatti-, hydrokloridi-, hydrobromidi-, nitraatti-, fosfaatti-, sitraatti-, tartraatti-, pamoatti-, sulfosalisylaatti-, metaanisulfonaatti-, bentseenisulfonaatti- ja 4-tolueenisulfonaattisuolat.

Kaavan IV yhdisteet ovat hyödyllisiä antibakteerisina aineina sekä in vitro että in vivo ja niiden aktiivisuuskirjo vastaa muita tunnettuja makrolidiantibiootte-

ja. Niitä voidaan myös käyttää samalla tavalla ja samoja tarkoituseriä varten kuin tunnettuja antibiootteja, kuten erytromysiiniä A ja atsitromysiiniä.

Yleisesti kaavan IV yhdisteillä ja niiden suoloilla on in vitro aktiivisuutta monia gram-positiivisia mikro-organismeja, esim. Staphylococcus aureusta ja Streptococcus pyogenestä vastaan ja tiettyjä gram-negatiivisia mikro-organismeja, kuten E. colia vastaan. Niiden aktiivisuus on helposti osoitettavissa standardi in vitro kokein erilaisia mikro-organismeja vastaan aivo-sydän infuusioliuoksessa käyttäen tavallista kaksinkertaista sarjaliuotinjärjestelmää, kuten on kuvattu US-patentissa 4 526 889, Bright, joka koko teksti on liitetty tähän viitteenä. Niiden in vitro aktiivisuus tekee niistä hyödyllisiä paikallista antomuotoa varten; sterilointitarkoituksia varten, esim. sairaalataloissa; ja teollisuuden antimikrobisina aineina, esimerkiksi veden käsittelyssä, lietteen kontrolloinnissa ja maalin ja puun säilönnässä. Paikallista antomuotoa varten on yleensä tarkoituksenmukaista valmistaa farmaseuttisia koostumuksia, joissa kaavan IV yhdiste yhdistetään farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen tai laimentimen kanssa, esimerkiksi voiteiden ja vaahtojen muodossa. Tarkoituksenmukaisia kantoaineita ja laimentimia näitä tarkoituksia varten ovat mineraaliöljyt ja kasviöljyt ja liuottimet, kuten vesi, alkoholi ja glykolit ja näiden seokset. Tällainen farmaseuttinen koostumus sisältää tavallisesti farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen ja kaavan IV yhdistettä painosuhteessa 4 : 1 - 1 : 4.

Käytettäessä in vivo bakteeritulehduksen hoitamiseksi nisäkkäissä, erityisesti ihmisessä, kaavan IV yhdistettä sinänsä tai farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan muodossa voidaan antaa pelkästään tai farmaseuttisen koostumuksen muodossa, joka sisältää yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantoainetta. Tällaiset koostumukset voidaan antaa oraalisesti, esimerkiksi

- tabletteina tai kapseleina, tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, mikä käsittää ihonalaisen ja lihaksensisäisen injektion. Farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine riippuu aiotusta antomuodosta. Esimerkiksi laktoosia, natriumsitraattia ja fosforihapon suoloja yhdessä desintegroitaineiden (kuten tärkkelyksen) ja voiteluaineiden (kuten magnesiumstearaatin, natriumlauryylisulfaatin ja talkin) kanssa voidaan käyttää farmaseuttisesti hyväksyttävänä kantoaineena tableteissa. Käytettäväksi kapseleissa hyödyllisiä farmaseuttisesti hyväksyttäviä kantoaineita ovat myös laktoosi ja korkean molekyylipainon polyetyleeniglykolit (esim. joiden molekyylipainot ovat 2000 - 4000). Ruoansulatuskanavan ulkopuolista käyttöä varten voidaan valmistaa steriilejä liuoksia tai suspensioita, joissa farmaseuttisesti hyväksyttävä kantoaine on vesipitoinen (esim. vesi, isotooninen suolaliuos tai isotooninen dekstroosi) tai ei-vesipitoinen (esim. kasviperäiset rasvaöljyt, kuten puuvilla- ja maapähkinäöljy tai polyolit, kuten glyseroli tai propyleeniglykoli).
- 20 Kaavan IV yhdisteen tai sen suolan käyttämiseksi in vivo farmaseuttinen koostumus sisältää tvallisesti farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta ja kaavan IV yhdistettä tai sen suolaa painosuhteessa 4 : 1 - 1 : 4.
- 25 Käytettäväksi in vivo bakteeritulehduksen hoitamiseksi nisäkkäissä joko oraalisesti tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti tavallinen päivittäinen annos on alueella 5 - 100 mg/kg elopainoa, erityisesti 10 - 50 mg/kg elopainoa yksittäisenä tai monina annoksina.
- 30 Seuraavat esimerkit ja valmisteet ovat pelkästään lisäkuvaustarkoituksia varten. Protoni- ja hiili-13 ydinmagneettiresonanssispektri (^1H -NMR, ^{13}C -NMR spektri) määritettiin liuoksina teuteroidussa kloroformissa (CDCl_3) ja diagnostisen absorption piikkiäsemet ilmoitettiin miljoonasosina (ppm). Yleensä ei käytetty mitään sisäistä standardia. Käytettiin standardilyhennyksiä hyvin tunnetuille
- 35

reagensseille ja kemikaaleille: Et₃N (trietyyliamiini); MeOH (metanoli); EtOH (etanoli); EtOAc (etyyliasettaatti); ja THF (tetrahydrofuraani).

Esimerkki 1

5 3"-R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-okso-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

10 Liuokseen, jossa oli Sml₂, THF:ssä (0,1 M, 170 ml) -78 °C:ssa, lisättiin liuos, jossa oli 2'-asetyyli-4"-deoksi-4"-okso-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiiniä A (4,55 g, 5,77 mmol) metanolissa (15 ml), josta kaasua oli poistettu typpellä. Viiden minuutin kuluttua lisättiin kyllästetty vesipitoinen liuos, jossa oli kaliumkarbonaattia (10 ml) ja vettä (30 ml) ja liete lämmitettiin hitaasti huoneenlämpötilaan. THF poistettiin tyhjiössä

15 rotavaporissa, mitä seurasi etyyliasettaatin (30 ml) lisääminen. Seos suodatettiin piimaan läpi ja suodos erotettiin. Orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin magnesiumsulfaattilla ja väkevöitiin antamaan raaka 2'-asetyyli-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-okso-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini valkoisena kiinteänä aineena. Tämä kiinteä aine liuotettiin metanoliin. Liuosta palautusjäähdytettiin kolme tuntia ja annettiin sekoittua huoneenlämpötilassa yön yli. Liuotin poistettiin tyhjiössä antamaan otsikkoyhdisteet valkoisena kiinteänä aineena,

20 4,11 g (5,73 mmol, 99 %:n saanto), joka sisälsi 3"-R-isomeeriä päätuotteena.

25 Puhdas 3"-R näyte saatiin kromatografisen puhdistuksen jälkeen (silikageeli, MeOH/CHCl₃/NH₄OH tilav.-%:eina 4 : 95,9 : 0,1 eluenttina), sp. 113 - 117 °C. Röntgenanalyysi toteutettiin yhdellä kiteellä etyyliasettaatti-heksaanista.

30 ¹³C-NMR (CDCl₃) 215,0(s), 178,3(s), 103,8(d), 97,4(d), 85,2(d), 79,0(d), 78,1(d), 75,6 (d), 74,5(s), 73,6(s), 72,0(d), 71,2(d), 70,4(t), 69,4(d), 65,4(d), 62,1(d),

35 44,6(d), 42,3(t), 40,5(q), 39,4(d), 37,4(d), 36,9(q),

35,3(t), 29,2(t), 26,9(q), 26,7(d), 21,9(q), 21,5(q),
21,1(t), 16,4(q), 16,3(q), 15,8(q), 13,4(q), 11,3(q),
9,5(q), 7,7(q).

FABHRMS: m/e 717,4920 ($M^+ + H$, $C_{37}H_{69}N_2O_{11}$ tarvitsee
5 717,4901).

Esimerkki 2

3"R,4"R-3"-desmetoksi-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli- 9a-homoerytromysiini A

Liukseen, jossa oli esimerkin 1 yhdistettä
10 (470 mg, 0,655 mmol) THF:ssä (30 ml) -78 °C:ssa, lisättiin
THF liuos, jossa oli litiumtri-tert-butoksi-alumiinihydri-
diä (1,0 M, 1,0 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa
3,5 tuntia ja sitten huoneenlämpötilassa 30 minuuttia.
Reaktio laimennettiin 30 ml:lla vettä ja väkevöitiin sit-
15 ten tyhjössä THF:n poistamiseksi. Saatu emäksinen vesipi-
toinen liuos uutettiin EtOAc:llä (3 x 30 ml). Yhdistetyt
orgaaniset uutteen pestiin suolaliuoksella, kuivattiin
($MgSO_4$) ja väkevöitiin antamaan raaka tuote valkoisena
kiinteänä aineena. Raaka tuote kromatografoitiin silika-
20 geelillä $MeOH-CHCl_3-NH_4OH$ (4 : 95,9 : 0,1) eluentteina.
Vapaat jakeet kerättiin. Nopeasti liikkuva jae haihdutet-
tiin antamaan otsikkoyhdiste (4"R-isomeeri) valkoisena
kiinteänä aineena, sp. 120 - 123 °C, 215,5 mg (0,30 mmol,
46 %:n saanto). Hitaasti liikkuva jae antoi esimerkin 3
25 otsikkoyhdisteen (4S"-isomeeri), 95 mg (0,132 mmol, 20 %:n
saanto). Lisäksi saatiin kahden isomeerin seos keskija-
keesta (132 mg, 0,183 mmol, 28 %:n saanto).

4"R-isomeerin spektritulokset:

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 177,3(s), 105,4(d), 96,4(d), 90,2(d),
30 84,4(d), 77,7(d), 75,4(d), 75,3(d), 74,0(s), 72,9(s),
71,9(d), 71,4(d), 70,8(t), 68,8(d), 63,9(d), 62,2(d),
44,0(d), 41,9(t), 40,8(q), 36,6(d), 36,5(q), 32,6(t),
31,5(t), 28,1(d), 26,2(d), 26,0(q), 21,3(q), 20,9(q),
20,6(t), 17,3(q), 15,9(q), 15,7(q), 10,8(q), 9,1(q),
35 7,2(q).

HREIMS m/e 718,5049 (M^+ $C_{37}H_{70}N_2O_{11}$ tarvitsee 718,4961).

Esimerkki 3

3"R,4"S-3"-desmetoksi-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

5 **Menetelmä A.** Otsikkoyhdiste saatiin pelkistämällä litium tri-tert-butoksi-alumiinihydridi, mitä seurasi kromatografointi, kuten esimerkissä 2 on kuvattu.

Spektritulokset:

10 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 177,7(s), 102,8(d), 95,9(d), 85,4(d),
81,5(d), 77,6(d), 75,4(d), 74,4(d), 74,2(s), 73,2(s),
71,0(d), 70,6(t), 70,4(d), 68,7(d), 65,9(d), 62,1(d),
44,4(d), 41,9(t), 40,5(q), 37,9(d), 36,7(t), 36,6(q),
31,3(d), 29,9(t), 26,45(q), 26,4(d), 21,5(q), 21,2(q),
20,8(t), 18,5(q), 16,0(q), 15,9(q), 13,1(q), 11,0(q),
15 9,1(q), 7,5(q).

FABHRMS: m/e 719,5055 (M^+ + H, $C_{37}H_{71}N_2O_{11}$ tarvitsee 719,5039).

20 **Menetelmä B** Liuokseen, jossa oli esimerkin 1 otsikkoyhdistettä (52 mg, 0,073 mmol) metanolissa (1,5 ml), ja etyleeniglykolia (1 ml) 0 °C:ssa, lisättiin natriumboorihydridiä (16 mg, 0,422 mmol). Reaktioseosta sekoitettiin 0 °C:ssa 30 minuuttia ja sitten huoneenlämpötilassa 30 minuuttia. Reaktioseos laimennettiin 1 ml:lla vettä ja väkevöitiin tyhjössä. H_2O -EtOAc lisäyksen ja erottamisen
25 jälkeen orgaaninen kerros pestiin suolaliuoksella, kuivatettiin ($MgSO_4$) ja väkevöitiin tyhjössä antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena, 51 mg (0,071 mmol, 97 %:n saanto); se oli identtinen menetelmässä A saadun kanssa.

30 **Esimerkki 4**

3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-oksimino-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

35 Liuosta, jossa oli esimerkin 1 otsikkoyhdistettä (428 mg, 0,60 mmol) ja $NH_2OH \cdot HCl$ (208 mg, 3,0 mmol) metanolissa (10 ml), sekoitettiin huoneenlämpötilassa 48 tuntia.

Liuotin poistettiin tyhjössä. 140 ml:n EtOAc-H₂O lisäyksen jälkeen (1 : 1) pH säädettiin arvoon 9,8 (kyllästetty K₂CO₃). Erottamisen jälkeen vesipitoinen kerros uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena, joka sisälsi yhden stereoisomeereistä päätuotteena, sp. 123 - 128 °C, 412 mg (0,56 mmol, 94 %:n saanto).

FABHRMS: m/e 732,4967 (M⁺ + H, C₃₇H₇₀N₃O₁₁ tarvitsee 732,4992).

Pääisomeerin puhdas näyte (41 mg) saatiin (ensimmäisestä liikkuvasta jakeesta) kromatografian jälkeen silikageelillä (40 %:inen Et₃N tolueenissa).

Pääisomeerin spektritulokset:

¹³C-NMR (CDCl₃): 177,7(s), 160,0(s), 102,6(d), 96,0(d), 85,4(d), 82,4(d), 77,8(d), 75,8(d), 74,4(s), 73,4(s), 71,5(d), 70,9(t), 68,8(d), 65,8(d), 65,4(d), 62,3(d), 44,4(d), 42,0(t), 40,7(q), 40,1(t), 37,7(d), 36,9(q), 30,7(t), 30,1(d), 26,5(d), 21,7(q), 21,4(q), 21,0(t), 16,4(q), 16,3(q), 16,2(q), 11,2(q), 9,3(q), 7,8(q).

Esimerkki 5

3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-amino-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

Liuosta, jossa oli esimerkin 4 otsikkoyhdistettä (540 mg, 0,738 mmol) EtOH:ssa (15 ml), hydrattiin (50 psi:n paine, 0,8 g Raney-nikkelikatalyyttiä) ympäristön lämpötilassa 25 tuntia. 1,15 g lisää Raney-nikkeliä lisättiin ja hydrausta jatkettiin toiset 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin piimaan läpi ja suodos väkevöitiin antamaan 344 mg raakaa tuotetta. Kromatografia silikageelillä CHCl₃-MeOH-NH₄OH (93,9 : 6 : 0,1) eluentteina antoi otsikkoyhdisteen 4"R- ja 4"S-isomeerien seoksena (n. 1 : 1), sp. 133 - 137 °C, 216 mg (0,301 mmol, 41 %:n saanto).

FABHRMS: m/e 717,5117 (M⁺ + H, C₃₇H₇₁N₃O₁₀ tarvitsee 717,5121).

Esimerkki 6

3"R,4"R-3"-des-metoksi-4"-metyyli-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

- Liukseen, jossa oli esimerkin 1 otsikkoyhdistettä
5 (480 mg, 0,669 mmol) THF:ssä (20 ml), lisättiin eetteri-
liuos, jossa oli metyyylimagnesiumbromidia (3,0 M, 1,5 ml)
ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yksi
tunti. Reaktio tukahdutettiin kyllästetyllä vesipitoisella
NH₄Cl:llä ja väkevöitiin tyhjössä. Vettä (20 ml) lisättiin
10 ja pH säädettiin arvoon 9,5 (K₂CO₃). Tämän jälkeen uutet-
tiin EtOAc:lla, yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin suo-
laliuoksella, kuivattiin (MgSO₄) ja väkevöitiin antamaan
raaka tuote, joka kromatografoitiin silikageelillä. No-
peasti liikkuva jae kerättiin silikageelistä 2-%:isella
15 Et₃N:llä tolueenissa eluenttina, antamaan otsikkoyhdiste
(4"S-isomeeri) valkoisena kiinteänä aineena, sp. 103 -
106 °C, 173 mg (0,236 mmol, 35 %:n saanto). Hitaasti liik-
kuva jae kerättiin myös 8-%:isella Et₃N:llä tolueenissa
eluenttina, mikä antoi 170 mg 4"R-isomeeriä, joka edelleen
20 puhdistettiin kromatografisesti silikageelin läpi
(CHCl₃-MeOH-NH₄OH: 95,6/4/0,1) antamaan puhdas näyte, sp.
110 - 115 °C, 45 mg (9,2 %:n saanto). Lisäksi saatiin
4"R- ja 4"S-isomeerien seos (0,143 mmol, 21,4 %:n saanto)
keskijakeista.
- 25 4"R-isomeerin spektritulokset:
¹³C-NMR (CDCl₃): 177,6(s), 106,1(d), 96,7(d), 90,5(d),
84,9(d), 80,2(d), 78,0(d), 76,2(d), 74,4(s), 73,1(s),
72,4(d), 71,2(t), 70,8(s), 69,1(d), 64,0(d), 62,4(d),
44,2(d), 42,1(t), 41,4(q), 37,0(q), 36,6(d), 34,5(t),
30 32,8(t), 32,2(d), 26,4(d), 26,0(q), 21,9(q), 21,6(q),
21,2(q), 20,9(t), 16,1(q), 14,74(q), 14,7(q), 11,2(q),
9,5(q), 7,7(q).
- FABHRMS: m/e 733,5207 (M⁺ + H, C₃₈H₇₃N₂O₁₁ tarvitsee
733,5195).

Esimerkki 7**3"R,4"S-3"-desmetoksi-4"-metyyli-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A**

Otsikkoyhdiste valmistettiin kuten esimerkissä 6 on
5 kuvattu.

Spektritulokset:

¹³C-NMR (CDCl₃): 178,0(s), 102,2(d), 97,5(d), 86,2(d),
81,4(d), 77,8(d), 75,2(d), 74,4(s), 73,5(s), 72,6(d),
72,1(s), 71,1(d), 70,3(t), 69,0(d), 65,6(d), 62,0(d),
10 44,7(d), 42,5(t), 40,5(q), 39,3(d), 36,7(q), 35,6(d),
34,5(t), 29,7(t), 26,8(q), 26,6(d), 21,7(q), 21,6(q),
21,3(q), 21,0(t), 16,2(q), 16,0(q), 15,7(q), 13,7(q),
11,1(q), 9,5(q), 7,8(q).

FABHRMS: m/e 733,5158 (M⁺ + H, C₃₈H₇₃N₂O₁₁ tarvitsee
15 733,5195).

Esimerkki 8**3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-okso-erytromysiiniA**

Esimerkin 1 menetelmän mukaisesti 2'-asetyyli-4"-
deoksi-4"-okso-erytromysiiniä A (4,73 g, 6,11 mmol) käsi-
20 teltiin Sml₂:lla (0,1 M, THF liuos, 190 ml) metanolissa
antamaan 4,22 g raakaa 2'-asetyyli-3"S-3"-desmetoksi-4"-
deoksi-4"-okso-erytromysiiniä A. Tämä liuotettiin sitten
metanoliin ja sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli.
Metanolin poistamisen jälkeen raaka tuote kromatografoi-
25 tiin silikageelillä (CHCl₃-MeOH-NH₄OH: 96,9/3/0,1 eluent-
tina) antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiintenä aineena,
sp. 106 - 111 °C, 2,66 g (3,79 mmol, 62 %:n saanto).

¹³C-NMR (CDCl₃): 222,0(s), 214,9(s), 175,5(s), 104,0(d),
98,1(d), 84,1(d), 79,7(d), 77,0(d), 75,0(s), 74,8(s),
30 71,6(d), 70,9(d), 69,4(d), 69,0(d), 65,3(d), 45,4(d),
44,6(d), 40,3(q), 38,7(t), 38,1(d), 37,3(d), 37,1(d),
35,0(t), 28,6(t), 26,7(q), 21,5(q), 21,2(t), 18,5(q),
16,3(q), 16,0(q), 15,7(q), 13,2(q), 12,1(q), 10,7(q),
9,2(q).

FABHRMS: m/e 702,4464 ($M^+ + H$, $C_{36}H_{64}NO_{12}$ tarvitsee 702,4411).

Esimerkki 9

3"R-3"-desmetoksi-erytromysiini A

5 Liuokseen, jossa oli esimerkin 8 otsikkoyhdistettä (1,6 g, 2 28 mmol) THF:ssä (20 ml) huoneenlämpötilassa, lisättiin THF liuosta, jossa oli litiumtri-tert-butoksi-alumiinihydridiä (1,0 M, 3,42 ml). Reaktioseosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 30 minuuttia. Käsittely seurasi esimerkin 2 menetelmää. Raaka tuote kromatografoitiin silikageelillä MeOH-CHCl₃-NH₄OH (3 : 96,9 : 0,1) eluenteina. Nopeasti liikkuva jae antoi otsikkoyhdisteen valkoisena kiinteänä aineena, sp. 116 - 119 °C, 143 mg (0,203 mmol, 9 %:n saanto).

15 ¹³C-NMR (CDCl₃): 221,9(s), 175,2(s), 105,2(d), 96,7(d), 87,4(d), 83,8(d), 76,9(d), 75,2(d), 74,7(s), 74,6(s), 71,6(d), 71,5(d), 69,3(d), 69,2(d), 64,5(d), 45,3(d), 44,2(d), 40,8(q), 38,4(t), 37,9(d), 37,4(d), 33,1(t), 30,7(t), 28,5(d), 26,3(q), 21,23(q), 21,2(t), 17,9(q), 20 17,2(q), 16,3(q), 16,1(q), 15,3(q), 12,0(q), 10,6(q), 9,2(q).

FABHRMS: m/e 704,4615 ($M^+ + H$, $C_{36}H_{66}NO_{12}$ tarvitsee 704,4567).

Esimerkki 10

25 3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-oksimino-erytromysiini A

Liuosta, jossa oli esimerkin 8 otsikkoyhdistettä (566 mg, 0,81 mmol), NH₂OH · HCl (112 mg, 1,61 mmol) ja BaCO₃ (637 mg, 3,23 mmol) metanolissa (10 ml), sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 2,5 tuntia. Käsittely seurasi esimerkin 4 menetelmää. Raaka tuote, joka sisälsi yhtä stereoisomeereistä päätuotteena, kromatografoitiin silikageelillä MeOH-CHCl₃-NH₄OH (3 : 96,9 : 0,1) eluenteina. Kerättiin kaksi jaetta. Hitaasti liikkuva jae antoi pääisomeerin otsikkoyhdisteestä, sp. 148 - 151 °C, 203 mg

(0,283 mmol, 35 %:n saanto). Nopeasti liikkuva jae antoi 4"(E)- ja 4"(Z)-isomeerien seoksen, 325 mg (0,45 mmol, 56 %:n saanto).

Pääisomeerin spektritulokset:

5 ^{13}C -NMR (CDCl_3): 175,3(s), 161,5(s), 102,7(d), 96,8(d), 83,2(d), 82,4(d), 77,3(d), 76,8(d), 74,8(d), 74,7(s), 70,9(d), 69,2(d), 68,9(d), 65,5(d), 65,2(d), 45,4(d), 44,3(d), 40,4(q), 39,6(t), 38,4(t), 37,7(d), 30,0(d), 29,4(t), 26,8(q), 21,5(q), 21,1(t), 18,2(q), 16,6(q), 16,3(q), 15,8(q), 15,6(q), 12,1(q), 10,6(q), 9,1(q).

10 FABHRMS: m/e 717,4489 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_{12}$ tarvitsee 717,4520).

Esimerkki 11

3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-amino-erytromysiini

15 A

Esimerkin 5 menetelmän mukaisesti otsikkoyhdistettä esimerkistä 10 (1,00 g, 1,39 mmol) EtOH:ssa (25 ml) hydrattiin (50 psi:n paine, 1,0 g Raney-nikkelikatalyyttiä) ympäristön lämpötilassa 12 tuntia antamaan otsikkoyhdiste 20 4"R- ja 4"S-isomeerien seoksena (n. 1 : 1), sp. 108 - 113 °C, 729 mg (1,037 mmol, 74,6 %:n saanto).

El-HRMS: m/e 703,4709 (M^+ , $\text{C}_{36}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_{11}$ tarvitsee 703,4727).

Esimerkki 12

25 3"R-3"-desmetoksi-4"-deoksi-4"-okso-(11-O,12-O-ok-sometyleen)erytromysiini A

30 Liuosta, jossa oli esimerkin 8 otsikkoyhdistettä (203 mg, 0,283 mmol), etyleenikarbonaattia (249 mg, 1,42 mmol) ja K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol) bentseenissä, palautusjäähdytettiin yön yli. Bentseenin poistamisen jälkeen tuoteseos liuotettiin CHCl_3 :een ja pestiin 10-%:isella vesipitoisella K_2CO_3 :lla, vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin (MgSO_4) ja väkevöitiin antamaan otsikkoyhdiste 3"R- ja 3"S-isomeerien seoksena (78 : 22), sp. 99 - 104 °C, 198 mg (0,266 mmol, 94 %:n saanto).

35 3"R-isomeerin spektritulokset:

^{13}C -NMR (CDCl_3): 215,5(s), 177,1(s), 153,2(s), 103,7(d), 95,7(d), 85,0(d), 84,9(d), 77,2(d), 76,5(s), 75,9(d), 73,2(s), 71,2(d), 70,3(d), 69,2(d), 67,2(d), 65,1(d), 60,9(d), 44,7(d), 41,0(d), 40,2(q), 37,1(d), 34,9(t), 34,1(q), 29,5(t), 28,5(t), 26,3(q), 26,1(d), 21,8(t), 21,7(q), 21,1(q), 15,7(q), 14,4(q), 14,0(q), 12,9(q), 11,7(q), 10,2(q), 5,4(q).

FABHRMS: m/e 743,4703 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{38}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_{12}$ tarvitsee 743,4676).

10 Esimerkki 13

3"R-3"-desmetoksi-(11-0,12-0-oksometyleni)erytromysiini A

Esimerkin 12 meneetelmän mukaisesti esimerkin 9 otsikkoyhdistettä (1,13 g, 1,57 mmol) käsiteltiin etyleenikarbonaatilla (1,33 g, 18,1 mmol) palautusjäähdyttämällä bentseenissä antamaan otsikkoyhdiste valkoisena kiinteänä aineena, sp.96 - 99 °C, 1,06 g (1,42 mmol, 91 %:n saanto).

^{13}C -NMR (CDCl_3): 175,5, 153,4, 105,6, 96,7, 90,1, 86,2, 84,9, 84,0, 77,2, 75,8, 75,5, 72,9, 72,0, 71,6, 69,1, 67,9, 64,2, 61,7, 44,1, 42,1, 41,1, 37,1, 34,8, 32,8, 31,6, 28,3, 26,0, 25,7, 21,7, 21,4, 21,1, 17,4, 15,9, 13,5, 10,5, 9,5.

FABHRMS: m/e 745,4910 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{38}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_{12}$ tarvitsee 745,4832).

25 Esimerkki 14

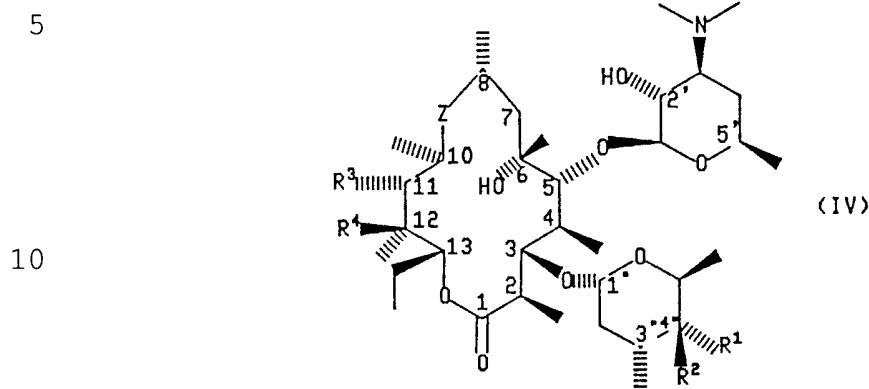
3"R,4"R-3"-desmetoksi-4"-fenyyli-9-deokso-9a-atsa-9a-metyyli-9a-homoerytromysiini A

Liuokseen, jossa oli esimerkin 1 otsikkoyhdistettä (205 mg, 0,286 mmol) THF:ssä (10 ml), lisättiin THF-liuosta, jossa oli fenyylimagnesiumbromidia (3,0 M, 0,62 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 20 tuntia. Käsittely seurasi esimerkin 8 menetelmää. Raaka tuote kromatografoitiin silikageelillä (CHCl_3 -MeOH- NH_4OH : 95,9/4/0,1) antamaan otsikkoyhdiste 4"S- ja 4"R-isomeerien seoksena (n. 1 : 1), 40 mg (0,05 mmol, 18 %:n saanto).

FABHRMS: m/e 795,5360 ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{43}\text{H}_{75}\text{N}_2\text{O}_{11}$ tarvitsee 795,5351).

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste, jolla on kaava



t u n n e t t u siitä, että

15 Z on $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ tai $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$;

R^1 ja R^2 valitaan seuraavasti

1) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyylitai fenyylitai edellyttäen, että Z ei ole CO;

20 2) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 valitaan riippumattomasti ryhmästä H ja $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, tai on OR^7 , jossa R^7 on H tai $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli; ja

25 3) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso- tai oksiimiryhmän;

R^3 ja R^4 ovat kumpikin hydroksyyli tai ne muodostavat yhdessä karbonaatti- tai tiokarbonaattiryhmän; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, 30 t u n n e t t u siitä, että Z on $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Z on $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$.

4. Farmaseuttinen koostumus, joka on sopiva bakteeritulehdusten hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 35 se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai

sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa ja farmaseuttisesti hyväksyttävää laimenninta tai kantoainetta.

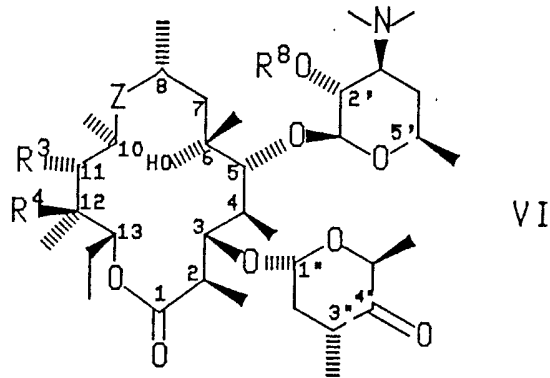
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, tunnettu siitä, että Z on $N(CH_3)-CH_2$.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus,

tunnettu siitä, että Z on $\overset{O}{\parallel}C$.

7. Yhdiste, jolla on kaava

10



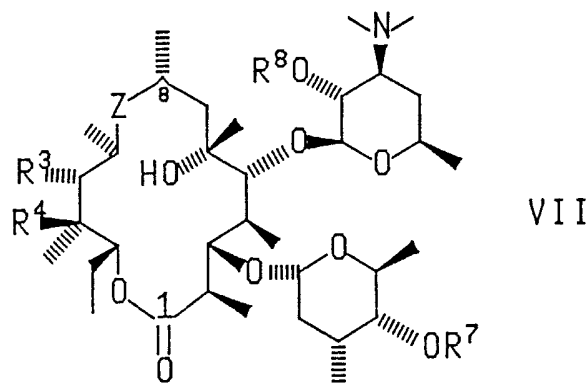
15

tunnettu siitä, että R^8 on (C_2-C_4) alkyylikarbonyyli ja R^3 , R^4 ja Z ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty.

20

8. Yhdiste, jolla on kaava

25

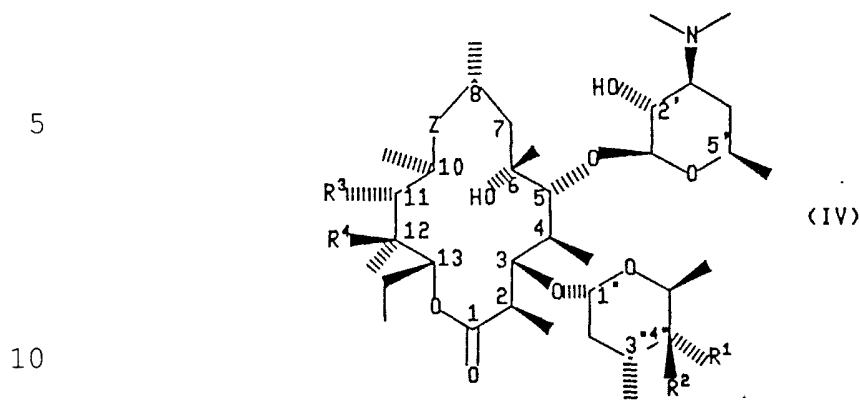


30

tunnettu siitä, että R^8 on (C_2-C_4) alkyylikarbonyyli, R^7 on (C_1-C_6) alkyyli ja R^3 , R^4 ja Z ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty.

35

9. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava



jossa Z on $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ tai $\text{C}=\text{O}$;

R^1 ja R^2 valitaan seuraavasti

1) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyyl tai fenyyli, edellyttäen, että Z ei ole CO;

15

2) toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 valitaan riippumattomasti ryhmästä H ja $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, tai on OR^7 , jossa R^7 on H tai $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli; ja

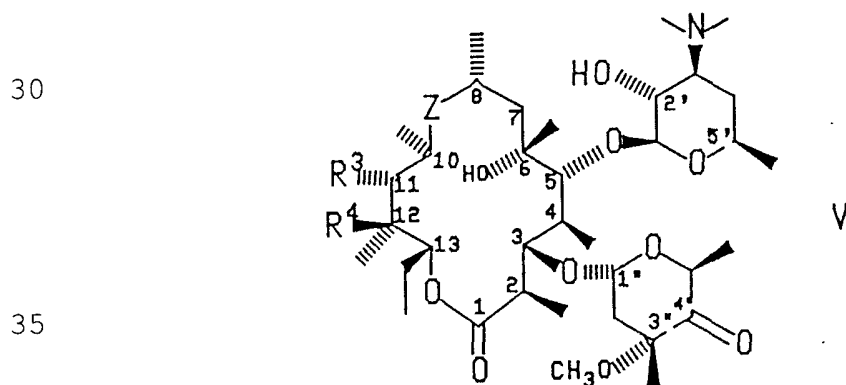
20

3) R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä okso- tai oksiimiryhmän;

R^3 ja R^4 ovat kumpikin hydroksyyli tai ne muodostavat yhdessä karbenaatti- tai tiokarbenaattiryhmän;

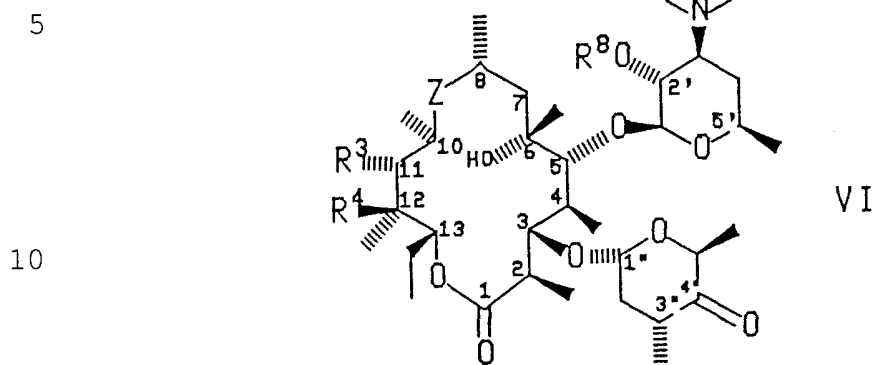
25 t u n n e t t u siitä, että

A) kun R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä oksoryhmän, yhdiste, jolla on kaava



deoksigenoidaan samariumjodidilla SmI_2 ;

B) kun R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä oksoryhmän, yhdiste, jolla on kaava



jossa R^8 on $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkyylikarbonyyli, muutetaan vastaavaksi
15 2'-hydroksiyhdisteeksi;

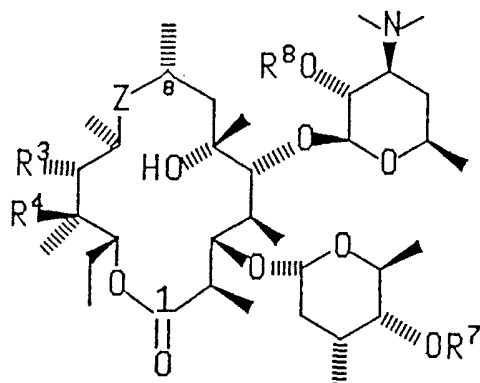
C) kun R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä 4"-oksiimiryhmän käsittelemällä vastaavaa 4"-oksoyhdistettä käsitellään hydroksyyliamiinihydrokloridilla;

D) kun toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä
20 ja R^2 :sta on amino vastaava 4"-oksiimi pelkistetään tarkoituksenmukaisella pelkistimellä Raney-nikkelikatalyytin kanssa;

E) kun toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä
ja R^2 :sta on NR^5R^6 , jossa R^5 ja R^6 ovat riippumattomasti H ja
25 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, edellyttäen, että ainakin toinen R^5 :stä ja R^6 :sta on muu kuin H, suoritetaan huoneenlämpötilassa vastaavan 4"-aminoyhdisteen pelkistävä aminointi vastaavalla $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ aldehydillä sopivan pelkistimen ja orgaanisen hapon läsnä ollessa;

F) kun toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä
30 ja R^2 :sta on OR^7 , jossa R^7 on $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyyli, yhdiste, jolla on kaava

5

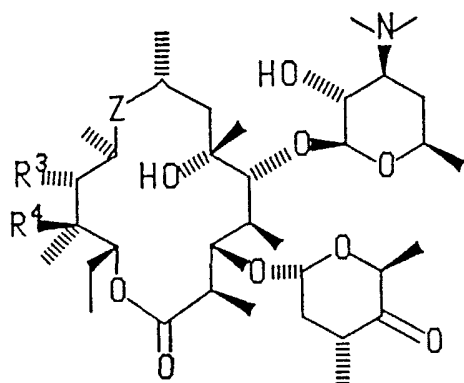


VII

jossa R^8 on (C_2-C_4) alkyylikarbonyyli, muutetaan vastaavaksi
10 2'-hydroksiyhdisteeksi;

G) kun toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on H ja toinen R^1 :stä
ja R^2 :sta on OH, vastaava 4"-oksoyhdiste, jolla on kaava

15



VIII

20

pelkistetään sopivalla pelkistimellä;

H) kun toinen R^1 :stä ja R^2 :sta on OH ja toinen
 R^1 :stä ja R^2 :sta on R^{10} , jossa R^{10} on (C_1-C_6) alkyyli,
25 (C_2-C_6) alkenyylitai fenyylitai, edellyttäen, että Z ei ole $\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$,
vastaava kaavan VIII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan
Grignard-reagenssin kanssa, jolla on kaava $R^{10}\text{MgX}$, jossa X
on halogeeniryhmä;

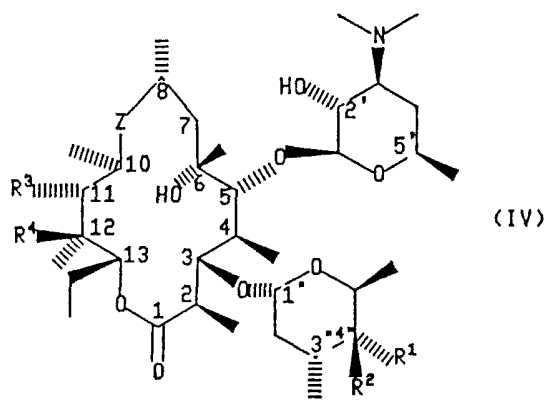
I) kun R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä karbonaatti- tai
30 tiokarbonaattiryhmän, vastaava kaavan IV mukainen yhdiste,
jossa R^3 ja R^4 ovat hydroksi, saatetaan reagoimaan ety-
leenikarbonaatin tai 1,1-tiokarbonyylidiimidatsolin kans-
sa, vastaavasti;
ja tämän jälkeen, mikäli halutaan suola, yhdistetään kaavan
35 IV mukainen yhdiste hapon kanssa inertissä liuottimessa.

Patentkrav

1. Förening med formeln

5

10



k ä n n e t e c k n a d därav, att Z är $\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)$,

15 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ eller $\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$;

R^1 och R^2 är valda enligt följande:

1) den ena av R^1 och R^2 är OH och den andra av R^1 och R^2 är $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl eller fenyl, förutsatt att Z ej är CO;

20 2) den ena av R^1 och R^2 är H och den andra av R^1 och R^2 är NR^5R^6 , där R^5 och R^6 självständigt är valda ur gruppen H och $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, eller är OR^7 , där R^7 är H eller $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl; och

25 3) R^1 och R^2 bildar tillsammans en oxo- eller oxim-grupp;

R^3 och R^4 är var och en hydroxyl eller de bildar tillsammans en karbonat- eller tiokarbonatgrupp; och farmaceutiskt godtagbara salter därav.

2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -
30 t e c k n a d därav, att Z är $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$.

3. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e -

t e c k n a d därav, att Z är $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}$;

4. Farmaceutisk komposition, som är lämplig för
 behandling av bakterieinfektioner, k ä n n e t e c k -
 5 n a d därav, att den innehåller en förening enligt pat-
 entkrav 1 eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav
 och ett farmaceutiskt godtagbart utspädningsmedel eller
 bärarmaterial.

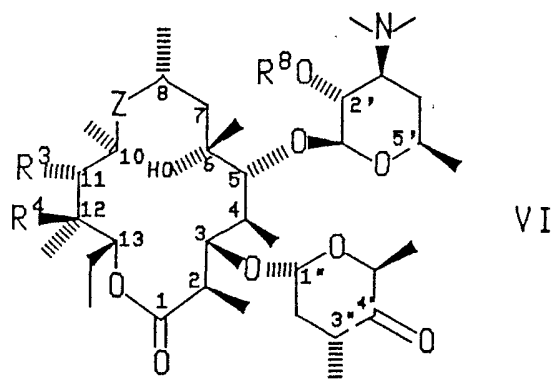
5. Komposition enligt patentkrav 4, k ä n n e -
 10 t e c k n a d därav, att Z är $\text{N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$.

6. Komposition enligt patentkrav 4, k ä n n e -

t e c k n a d därav, att Z är $\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}$;

7. Förening med formeln

15



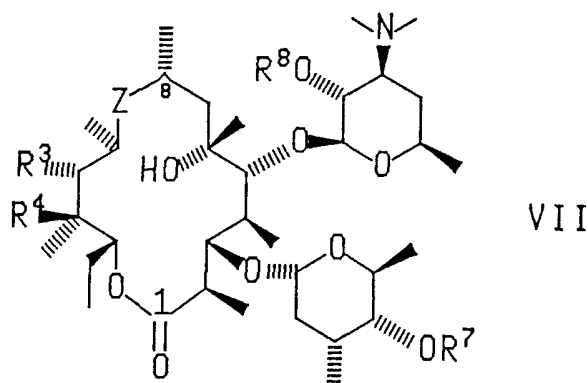
20

k ä n n e t e c k n a d därav, att R^8 är
 $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkylkarbonyl och R^3 , R^4 och Z är så som definierats
 i patentkrav 1.

25

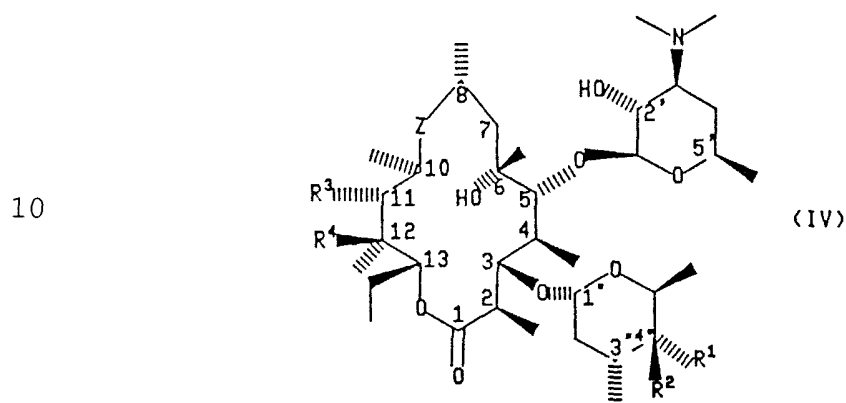
8. Förening med formeln

30



k ä n n e t e c k n a d därav, att R^8 är (C_2-C_4) alkylkarbonyl, R^7 är (C_1-C_6) alkyl och R^3 , R^4 och Z är så som definierats i patentkrav 1.

9. Förfarande för framställning av en förening med
5 formeln



15 där Z är $CH_2-N(CH_3)$, $N(CH_3)-CH_2$ eller $\overset{O}{\parallel}C$;

R^1 och R^2 är valda enligt följande:

1) den ena av R^1 och R^2 är OH och den andra av R^1 och R^2 är (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl eller fenyl, förutsatt att Z ej är CO;

20 2) den ena av R^1 och R^2 är H och den andra av R^1 och R^2 är NR^5R^6 , där R^5 och R^6 självständigt är valda ur gruppen H och (C_1-C_6) alkyl, eller är OR^7 , där R^7 är H eller (C_1-C_6) alkyl; och

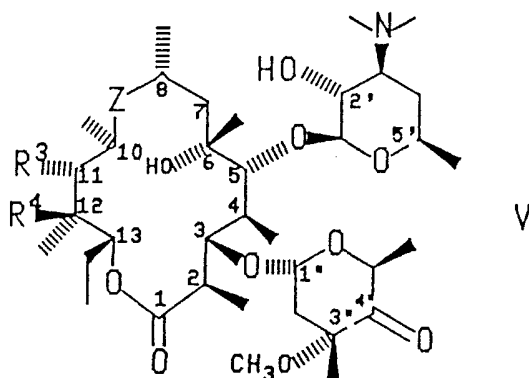
25 3) R^1 och R^2 bildar tillsammans en oxo- eller oxim-grupp;

R^3 och R^4 är var och en hydroxyl eller de bildar tillsammans en karbonat- eller tiokarbonatgrupp;

k ä n n e t e c k n a t därav, att

A) då R^1 och R^2 tillsammans bildar en oxogrupp, de-
30 oxigeneras en förening med formeln

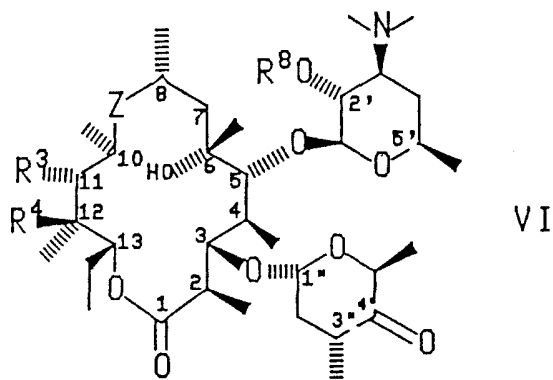
5



med samariumjodid SmI_2 ,

B) då R^1 och R^2 tillsammans bildar en oxogrupp,
10 omvandlas en förening med formeln

15



20 där R^8 är $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ alkylkarbonyl, till motsvarande 2'-hydroxiförening;

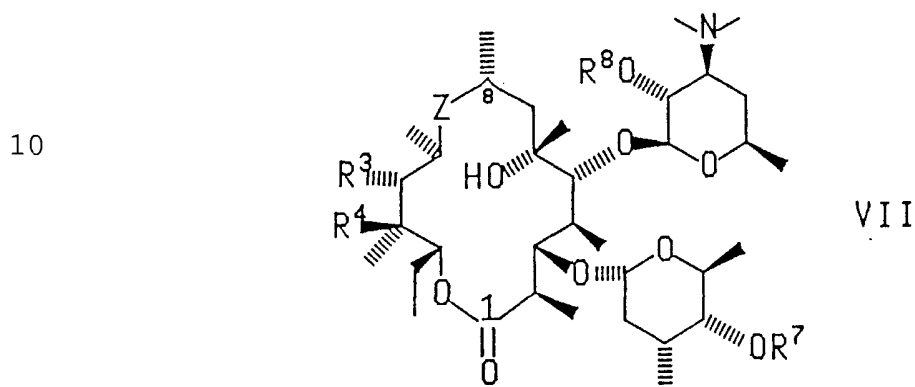
C) då R^1 och R^2 tillsammans bildar en 4''-oximgrupp, behandlas en motsvarande 4''-oxoförening med hydroxylaminhydroklorid;

25 D) då den ena R^1 och R^2 är H och den andra av R^1 och R^2 är amino, reduceras motsvarande 4''-oxim med ett ändamålsenligt reduktionsmedel tillsammans med en Raney-nickelkatalysator;

E) då den ena av R^1 och R^2 är H och den andra av R^1
30 och R^2 är NR^5R^6 , där R^5 och R^6 är självständigt H eller $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, förutsatt, att åtminstone den ena av R^5 och R^6 är annat än H, utförs vid rumstemperatur reduktiv aminer-

ing av motsvarande 4''-aminoförening med motsvarande (C₁-C₆)aldehyd i närvaro av ett lämpligt reduktionsmedel och en organisk syra;

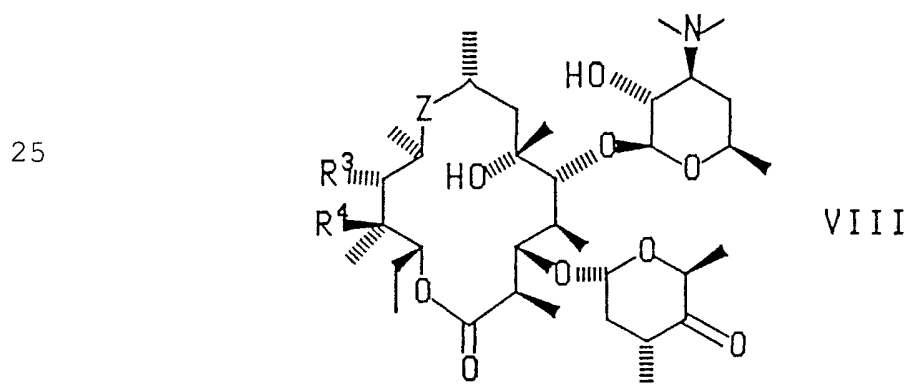
F) då den ena av R¹ och R² är H och den andra av R¹ och R² är OR⁷, där R⁷ är (C₁-C₆)alkyl, omvandlas en förening med formeln



där R⁸ är (C₂-C₆)alkylkarbonyl, till motsvarande 2'-hydroxiförening;

G) då den ena av R¹ och R² är H och den andra av R¹ och R² är OH, reduceras en motsvarande 4''-oxoförening med formeln

20



med ett lämpligt reduktionsmedel;

H) då den ena av R^1 och R^2 är OH och den andra av R^1 och R^2 är R^{10} , där R^{10} är (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl

eller fenyl, förutsatt att Z ej är $\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$, omsätts motsvarande
5 förening med formel VIII med ett Grignard-reagens med formeln $R^{10}\text{MgX}$, där X är en halogengrupp;

I) då R^3 och R^4 bildar tillsammans en karbonat- eller tiokarbonatgrupp, omsätts motsvarande förening med formeln IV, där R^3 och R^4 är hydroxi, med etylenkarbonat
10 respektive 1,1-tiokarbonyldiimidazol;
och därefter, ifall ett salt önskas, kombineras en förening med formeln IV med en syra i ett inert lösningsmedel.