

**6-DEZOXI-ERITROMICIN-SZÁRMAZÉKOK,  
ELJÁRÁS A VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA  
ÉS A VEGYÜLETEK GYÓGYSZERKÉNT  
TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSA**

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek,  
ahol

X jelentése (NH)<sub>a</sub> általános képletű csoport, CH<sub>2</sub> vagy SO<sub>2</sub> csoport vagy oxigénatom, a értéke 0 vagy 1;

Y jelentése (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CH=CH)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> általános képletű csoport, m + n + o összege kisebb vagy egyenlő 8 és n értéke 0 vagy 1;

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

W jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

Z jelentése hidrogénatom vagy savmaradék.

és savaddíciós sóik.

A vegyületek baktériumellenes hatásúak.

A találmány a vegyületek előállítására szolgáló eljárásra, az eljárás során előállított új intermedierekre és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is vonatkozik.

feltehetően (I)

Burkhan

**6-DEZOXI-ERITROMICIN-SZÁRMAZÉKOK,  
ELJÁRÁS A VEGYÜLETEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA  
ÉS A VEGYÜLETEK GYÓGYSZERKÉNT  
TÖRTÉNŐ ALKALMAZÁSA**

**KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgya új 6-dezoxi-eritromicin-származékok, eljárás a vegyületek előállítására és a vegyületek gyógyszerként történő alkalmazása.

A találmány közelebbről (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol

- X jelentése (NH)<sub>a</sub> általános képletű csoport, CH<sub>2</sub> vagy SO<sub>2</sub> csoport vagy oxigénatom, a értéke 0 vagy 1;
- Y jelentése (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(CH=CH)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub> általános képletű csoport, m + n + o összege kisebb vagy egyenlő 8 és n értéke 0 vagy 1;
- Ar jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;
- W jelentése hidrogén- vagy halogénatom;
- Z jelentése hidrogénatom vagy savmaradék.

A találmány a vegyületek savaddíciós sóit is magában foglalja.

A savaddíciós sók közül példaként a következő savakkal alkotott sókat említhetjük: ecetsav, propionsav, trifluorecetsav, maleinsav, borkősav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav, para-toluolszulfonsav és különösen

sztearinsav, etilborostyánkősav, laurilszulfonsav.

Az arilcsoport előnyösen fenil- vagy naftilcsoport.

Az adott esetben szubsztituált heterociklusos csoport lehet például tienil-, furil-, pirrolil-, tiazolil-, oxazolil-, imidazolilcsoport, amely lehet például 4-(3-piridinil)-1H-imidazol-csoport, tiadiazolil-, pirazolil- vagy izopirazolil-, piridil-, pirimidil-, piridazinil-, pirazinil- vagy indolil-, benzofuranil-, benzotiazil- vagy kinolinilcsoport.

Az említett arilcsoportok tartalmazhatnak egy vagy több következők közül választott csoportot: hidroxilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport, O-alkil-, O-alkenil- vagy O-alkil-, S-alkil-, S-alkenil- vagy S-alkinil-, N-alkil-, N-alkenil- vagy N-alkinilcsoport, ahol az említett csoportok legfeljebb 12 szénatomot tartalmaznak, és adott esetben egyszeresen vagy többszörösen halogénatommal szubsztituálva vannak, továbbá (a) általános képletű csoport, amelyben

$R_a$  és  $R_b$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy legfeljebb 12 szénatomos alkilcsoport;

(b) általános képletű csoport, ahol

$R_3$  jelentése legfeljebb 12 szénatomos alkilcsoport, továbbá adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport, karbociklusos aril-, O-aril- vagy S-arilcsoport vagy 5-6-tagú egy vagy több heteroatomot tartalmazó, adott esetben egyszeresen vagy többszörösen valamely fent említett szubsztituenssel helyettesített heterociklusos aril-, O-aril- vagy S-arilcsoport.

Az előnyös heterociklusos csoportok közül példaként megemlíthetjük az 1. ábrán feltüntetett csoportokat, továbbá a 487 411, 596 802, 676 409 és 680 967 számú európai szabadalmi bejelentésekben említett heterociklusos csoportokat. Ezek az előnyös heterociklusos csoportok szubsztituálva lehetnek egy vagy több reakcióképes csoporttal.

A leírásban a halogénatom előnyösen fluor-, klór- vagy brómatomot jelent.

A találmány szerinti előnyösek azok a vegyületek, ahol Z jelentése hidrogénatom, továbbá ahol W jelentése hidrogénatom, ahol X jelentése  $\text{CH}_2$  csoport, ahol Y jelentése  $(\text{CH}_2)_3$  vagy  $(\text{CH}_2)_4$  csoport, különösen előnyösek azok, ahol Ar jelentése (c) képletű csoport.

A találmány különösen a példában szereplő vegyületre vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek kiváló antibiotikus hatással rendelkeznek gramm-pozitív baktériumokkal szemben, például a staphylococcusokkal, streptococcusokkal és pneumococcusokkal szemben.

A találmány szerinti vegyületek tehát gyógyszerként használhatók érzékeny csírákkal történő fertőzések, különösen staphylococcusok okozta gyulladások, például staphylococcus okozta szepszis, az arc vagy a bőr rosszindulatú staphylococcusos gyulladásai, gennyes bőrgyulladások, szepszikus vagy gennyesedő sebek, furunkulások, kelések, gennyes kötőszövetgyulladások, orbánc és akné, továbbá egyéb staphylococcusos gyulladások, pél-

dául eredeti vagy influenza utáni akut angina, gócos tüdőgyulladás, tüdő gennyesedések, valamint streptococcusok okozta gyulladások, például akut anginák, fülgyulladások, homloküreggyulladás, skarlát, ezen kívül pneumococcusok okozta gyulladások, például tüdőgyulladás, hörghurut, brucellózis, diftéria, gonococcusos fertőzés kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek hatásosak különböző csírák, például Haemophilus influenzae, Rickettsia, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma vagy Mycobacterium nemhez tartozó csírák által okozott fertőzések ellen is.

A találmány tárgya tehát (I) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti, és szerves vagy szervetlen, gyógyszerészetileg alkalmazható sókkal alkotott addíciós sóik, mint gyógyszerek, különösen mint antibiotikumok.

A találmány különösen a példában bemutatott vegyületekre és gyógyszerészetileg alkalmazható sóikra, mint gyógyszerekre, különösen mint antibiotikumokra vonatkozik.

A találmány magában foglalja az olyan gyógyszerkészítményeket is, amelyek hatóanyagként legalább egy fent definiált gyógyszert tartalmaznak.

A készítményeket adagolhatjuk szájon át, rektálisan, parenterálisan vagy helyileg, a bőrre vagy a nyálkahártyákra közvetlenül felvive, előnyösen a készítményeket szájon át adagoljuk.

A készítmények lehetnek szilárdak vagy folyékonyságok, és előfordulhatnak bármely, a humán gyógyászatban általában alkalmazott gyógyszerészeti formában, mint amilyenek például a következők: egyszerű tabletták, drázsék, kapszulák, granulátumok, kúpok, injektálható készítmények, kenőcsök, krémek, gélek. Ezeket a készítményeket a szokásos módon állítjuk elő. Az egy vagy több hatóanyagot a gyógyszerkészítményekben szokásosan alkalmazott vivőanyaggal keverjük össze, ilyenek például a következők: talkum, gumiarábikum, laktóz, keményítő, magnézium-sztearát, kakaóvaj, vizes vagy nem-vizes vivőanyagok, állati vagy növényi eredetű zsírok, paraffinszármazékok, glikolok, különféle nedvesítő-, diszpergáló- vagy emulgeálószeresek, konzerválószeresek.

A készítmények lehetnek por alakúak is, amelyeket megfelelő vivőanyagban, például a pirogén steril vízben közvetlenül felhasználás előtt kell feloldani.

Az adagolt dózis függ a kezelt betegségtől, a kezelt személytől, az adagolás módjától és az adagolt terméktől. A dózis lehet például a példában bemutatott vegyületből felnőtt esetében orálisan naponta 50 mg és 300 mg közötti.

A találmány vonatkozik az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárásra is. Az eljárásra jellemző, hogy egy (II) általános képletű vegyületet a kladinóz részén vizes közegben hidrolizálunk, majd a kapott (III) általános képletű vegyületben a 2' helyzetű hidroxilcsoportot védjük, majd a kapott (IV) általános kép-

letű vegyületet, ahol OM jelentése védett hidroxilcsoport, a 3-as helyzetű hidroxilcsoportján oxidáljuk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületből kívánt esetben a 2' helyzetű hidroxilcsoportot felszabadítjuk, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet vagy az (V) általános képletű vegyületet kívánt esetben a 11, 12 helyzet között kettőskötést kialakítani képes szerrel reagáltatjuk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületet, ahol OM' jelentése szabad vagy védett hidroxilcsoport, karbonildiimidazollal reagáltatjuk, majd a kapott (VIII) általános képletű vegyületet egy  $ArYXNH_2$  általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben Y, X és Ar jelentése a fenti, majd a kapott megfelelő (IA) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése hidrogénatom, kívánt esetben halogénezőszerrel reagáltatjuk, és a kapott (IB) általános képletű vegyületről, ahol W jelentése halogénatom, kívánt esetben a 2' helyzetű hidroxilcsoport védőcsoportját eltávolítjuk, és/vagy adott esetben a vegyületet savval reagáltatva sójává alakítjuk.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási vegyületként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek ismertek, lásd például az EP 0 216 169, EP 41355 és EP 0 180 415 számú szabadalmi leírásokat.

A kladinóz hidrolízisét vizes vagy metanolos sósavval végezhetjük.

A 2' helyzetű hidroxilcsoportot sav vagy savszármazék, például sav-anhidrid, sav-halogenid vagy szilíciumszármazék alkalmazásával védjük.

A 3-as helyzetű hidroxilcsoport oxidálását diimidek felhasználásával végezhetjük dimetilszulfoxid (DMSO) jelenlétében.

Az (V) vagy (VI) általános képletű vegyületet a 11, 12 helyzetben először karbonáttá alakítjuk CDI és DBU segítségével, majd azt alakítjuk (VII) általános képletű vegyületté úgy, hogy a vegyületet  $30 \pm 5$  °C-on keverjük.

A (VIII) általános képletű vegyület és az  $ArYXNH_2$  általános képletű vegyület reakcióját oldószerben, például acetonitrilben, dimetilformamidban, tetrahidrofuránban, dimetoxietánban vagy dimetilszulfoxidban végezhetjük.

A 2' helyzetű észtercsoport hidrolízisét metanollal vagy vizes sósavval végezhetjük. A sóképzést ismert eljárással, savval végezzük.

A 2-es helyzetű halogénezést, például fluorozást, például a (F) képletű vegyülettel végezhetjük.

Az eljárásban alkalmazott (III), (IV), (V), (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek újak, és így maguk is a találmány tárgyát alkotják.

A találmányt a következőkben példával illusztráljuk, de nem korlátozzuk az abban előállított vegyületekre.

### 1. példa

3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-12,11-[oxikarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-imino]]-6,11,12-tridezoxi-eritromicin és (10S) 3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-12,11-[oxikarbonil[[4-

-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-imino]]-6,11,12-tri-dezoxi-eritromicin

A lépés:

6-dezoxi-3-O-dez-(2,6-didezoxi-3-C-metil-alfa-L-ribohexo-piranozil)-eritromicin

100 ml ionmentes víz, 50 ml normál sósav és 9,58 g 6,12-didezoxi-eritromicin és 3"-O-demetil-6,12-didezoxi-eritromicin keverékének elegyét 3 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük.

A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, a vizes fázisokat egyesítjük, majd 10 °C-os ammónium-hidroxid oldatra öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk. Azokat a frakciókat gyűjtjük, amelyek R<sub>f</sub> értéke 0,4. 0,246 g cím szerinti vegyületet kapunk.

B lépés:

6-dezoxi-3-O-dez-(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozil)-eritromicin-2'-acetát

18 ml etil-acetát, 0,42 ml ecetsavanhidrid és 1,755 g A lépés szerint előállított vegyület elegyét szobahőmérsékleten 1 óra 45 percre keverjük. A reakcióelegyet vízre öntjük, pH-ját telített vizes nátrium-karbonát-oldattal 9-10 közötti értékre állítjuk be. Az elegyet etil-acetáttal extraháljuk, vizes nátrium-karbonát-oldattal, majd vízzel mossuk, szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. 1,826 g cím szerinti vegyületet kapunk.

C lépés:

6-dezoxi-3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-  
-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-eritromicin-2'-acetát

55 ml metilén-klorid és 3,5 ml dimetil-szulfoxid elegyéhez szobahőmérsékleten hozzáadunk 3,45 g 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-karbodiimid-hidrokloridot. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 25 percig keverjük, majd hozzáadunk 1,82 g előző lépés szerint előállított vegyületet. Az elegyet 15 percig keverjük, majd 15 °C-ra lehűtjük, és hozzáadjuk 3,47 g piridícium-trifluor-acetát 25 ml metilén-kloriddal készített oldatát. Az elegyet fél órán keresztül keverjük, majd feldolgozzuk, a maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként propil-éter/izopropanol/TEA 8:1:1 térfogatarányú elegyét használjuk.

A cím szerinti vegyület Rf értéke 0,38. A kapott vegyületet etil-acetátos ammóniával mossuk, szárítjuk, és így 156 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

D lépés:

6-dezoxi-3-O-de-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-  
-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-eritromicin

0,5 ml metanol és 60 mg C lépés szerint előállított vegyület elegyét 40 órán keresztül 5 °C-on keverjük. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre felmelegedni, így még 8 órán keresztül keverjük, majd az oldószert lepároltuk. A kapott terméket szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként metilén-klorid/izopropanol/ammónium-hidroxid 94:4:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk.

14 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

E lépés:

6-dezoxi-3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-  
-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-eritromicin-2'-acetát  
és 11,12-gyűrűs karbonát és 10,11-didehidro-6,11-di-  
dezoxi-3-dez[2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-  
hexopiranozil)-oxi]-3-oxo-eritromicin-2'-acetát

3,5 ml etil-acetát, 0,346 g C lépés szerint előállított  
vegyület, 9 µl DBU, 0,127 g 1,1'-karbonildiimidazol elegyét  
5 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. A reakció-  
elegyet ezután 30 °C-on még 15 órán keresztül keverjük.  
Az elegyet ezután vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk,  
vízzel mossuk, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 0,301 g  
terméket kapunk, amelyet szilikagélen kromatográfiás eljá-  
rással tisztítunk, eluensként metilén-klorid/izopropanol/am-  
mónium-hidroxid 95:5:0,5 térfogatarányú elegyét hasz-  
náljuk. A vékonyrétegkromatográfiás eljárás szerint homo-  
gén frakciókat egyesítjük, bepároljuk, a maradékot etil-  
-acetáttal felvesszük, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk.  
0,162 g kívánt terméket kapunk.

F lépés:

10,11-didehidro-6,11-didezoxi-3-dez-[(2,6-didezoxi-  
-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribo-hexopiranozil)-oxi]-3-oxo-  
-eritromicin-2'-acetát és 12-[(1H-imidazol-1-il)-karbonilát

2 ml tetrahidrofurán, 0,155 g előző lépés szerint  
előállított termék, 6 µl DBU és 0,064 g 1,1'-kar-  
bonildiimidazol elegyét 3 órán keresztül 0 °C-on keverjük.  
Az elegyet ezután 10 °C-on még 15 órán keresztül kever-

jük, majd vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kívánt terméket kapjuk.

G lépés:

3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-12,11-[oxikarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-imino]]-6,11,12-tridezoxi-eritromicin (A termék) és (10S) 3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-alfa-L-ribohexopiranozil)-oxi]-3-oxo-12,11-[oxikarbonil[[4-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-imino]]-6,11,12-tridezoxi-eritromicin (B termék)

1,5 ml acetonitril, 0,15 ml víz, 0,17 g előző lépés szerint előállított termék és 0,199 g 4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-butánamin elegyét 60 °C-on 4 órán keresztül keverjük. A reakcióelegyet vízre öntjük, etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 0,184 g terméket kapunk, amelyet 2 ml metanol és 25 µl DBU elegyére öntünk. Az elegyet 16 órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd a metanolt lepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként metilén-klorid/metanol/ammónium-hidroxid 93:7:0,5 térfogatarányú elegyét használjuk. Azt a frakciót, amelynek R<sub>f</sub> értéke 0,38, etil-acetátos ammónium-hidroxiddal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és így 37 mg A terméket kapunk. Azt a frakciót, amelynek R<sub>f</sub> értéke 0,36, ismét szilícium-dioxidon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, eluensként metilén-klorid/metanol/ammónium-hidroxid 93:7:1 térfogatarányú ele-

gyét használjuk. A terméket metilén-klorid/izopropanol/ammónium-hidroxid 9:1:0,5 térfogatarányú elegyével mossuk, bepároljuk, a maradékot metilén-kloriddal felvesszük, szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 13 mg B terméket kapunk.

Az alábbiakban a gyógyszerkészítmény előállítására mutatunk be példát.

Tablettát állítunk elő az alábbi összetétellel:

1 példa szerinti termék	150 mg
vivőanyag q.s.p.	1 g

A vivőanyag összetétele: keményítő, talkum, magnézium-sztearát.

Sóvá alakított vegyületből injektálható oldatokat állítunk elő.

A találmány szerinti termékeket farmakológiai vizsgálatnak vetettük alá.

A - Folyékony közegben hígítási vizsgálat

Egy sorozat kémcsőbe azonos mennyiségű steril tápközeget helyezünk. Az egyes kémcsővekbe növekvő mennyiségű vizsgálandó vegyületet helyezünk, majd az egyes kémcsőveket beoltjuk különféle baktérium-törzsekkel. A kémcsőveket 24 órán keresztül 37 °C-os szárítószekrényben inkubáljuk, majd a növekedés gátlását átvilágítással értékeljük. Ily módon meghatározzuk a mikrogramm/cm<sup>3</sup>-ben kifejezett minimális gátló koncentrációt (C.M.I.).

A példában előállított termékkel az alábbi 1. táblázatban összefoglalt eredményeket kapjuk (a leolvasást 24

óra elteltével végezzük).

1. táblázat

S. aureus	011UC4	0.300
S. agalactiae	02B1HT1	<+0.02
E. faecalis	02D2UC1	0.080
E. faecium	02D3HT1	0.040
Streptococcus gr;G	02GOGR5	0.040
S. mitis	02MitCB1	0.040
S. pyogenes	02A1SJc	
S. agalactiae	02B1SJ1c	2.500
Streptococcus gr.G	02Gogr4c	
S.mitis	02MitGR16i	0.300
S. pneumoniae	032UC1	<=0.02
S. pneumoniae	030GR20	0.600
S. pneumoniae	030SJ5i	0.600
S. pneumoniae	030CR18c	
S. pneumoniae	030PW23c	0.300
S. pneumoniae	030RO1i	0.600

## Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése  $(\text{NH})_a$  általános képletű csoport,  $\text{CH}_2$  vagy  $\text{SO}_2$  csoport vagy oxigénatom, a értéke 0 vagy 1;

Y jelentése  $(\text{CH}_2)_m-(\text{CH}=\text{CH})_n-(\text{CH}_2)_o$  általános képletű csoport,  $m + n + o$  összege kisebb vagy egyenlő 8 és  $n$  értéke 0 vagy 1;

Ar jelentése adott esetben szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

W jelentése hidrogén- vagy halogénatom;

Z jelentése hidrogénatom vagy savmaradék.

és savaddíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, ahol Z jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol W jelentése hidrogénatom.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol X jelentése  $\text{CH}_2$  csoport és/vagy Y jelentése  $(\text{CH}_2)_3$  vagy  $(\text{CH}_2)_4$  csoport.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol Ar jelentése (c) képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül a követ-

kező új vegyület: 3-dez-[(2,6-didezoxi-3-C-metil-3-O-metil-  
-alfa-L-ribo-hexopiranozil)-oxi]-3-oxo-12,11-[oxikarbonil[[4-  
-[4-(3-piridinil)-1H-imidazol-1-il]-butil]-imino]]-6,11,12-tri-  
dezoxi-eritromicin.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg alkalmazható sóik gyógyszerként történő alkalmazásra.

8. Gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként legalább egy 7. igénypont szerinti vegyületet tartalmaznak.

9. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol a szubsztituensek jelentése az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti, **azzal jellemezve, hogy egy** (II) általános képletű vegyületet a kladinóz részén vizes közegben hidrolizálunk, majd a kapott (III) általános képletű vegyületben a 2' helyzetű hidroxilcsoportot védjük, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet, ahol OM jelentése védett hidroxilcsoport, a 3-as helyzetű hidroxilcsoportján oxidáljuk, majd a kapott (V) általános képletű vegyületből kivánt esetben a 2' helyzetű hidroxilcsoportot felszabadítjuk, és a kapott (VI) általános képletű vegyületet vagy az (V) általános képletű vegyületet kivánt esetben a 11, 12 helyzet között kettőskötést kialakítani képes szerrel reagáltatjuk, majd a kapott (VII) általános képletű vegyületet, ahol OM' jelentése szabad vagy védett hidroxilcsoport, karbonildiimidazollal reagáltatjuk, majd a ka-

pott (VIII) általános képletű vegyületet egy  $ArYXNH_2$  általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, a képletben Y, X és Ar jelentése az 1. igénypont szerinti, majd a kapott megfelelő (IA) általános képletű vegyületet, ahol W jelentése hidrogénatom, kivánt esetben halogénezőszerrel reagáltatjuk, és a kapott (IB) általános képletű vegyületről, ahol W jelentése halogénatom, kivánt esetben a 2' helyzetű hidroxilcsoport védőcsoportját eltávolítjuk, és/vagy adott esetben a vegyületet savval reagáltatva sójává alakítjuk.

10. (III), (IV), (V), (VI), (VII) és (VIII) általános képletű vegyületek, ahol a szubsztituensek jelentése a 9. igénypont szerinti.

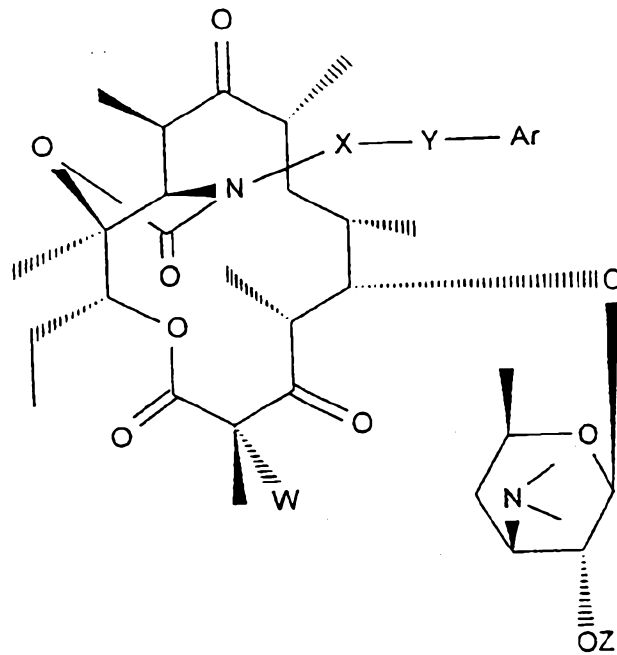
A bejelentő helyett  
a meghatalmazott

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

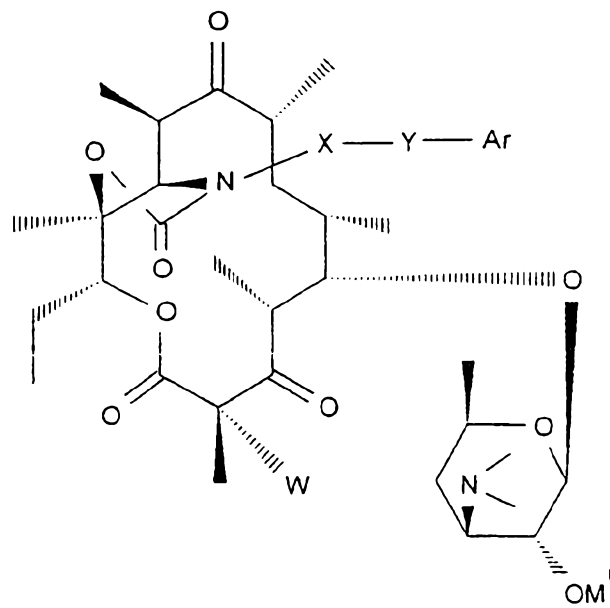
Baranyi Éva  
szabadalmi ügyvivő

*7. lap 10. p.  
Dr. Baranyi Éva*

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

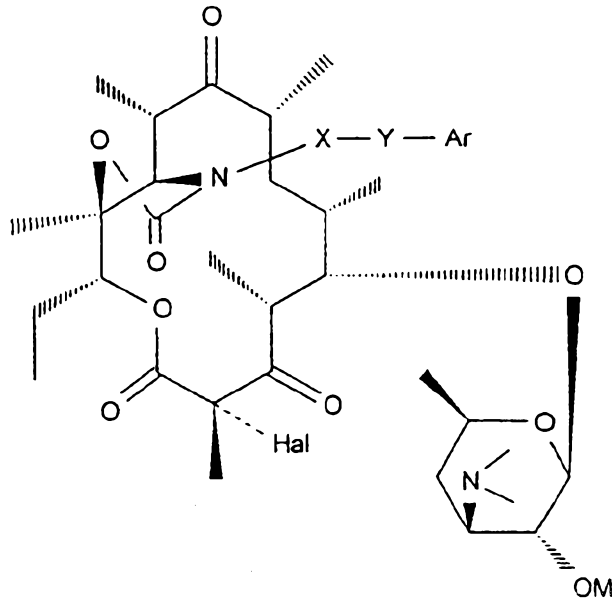


(I)

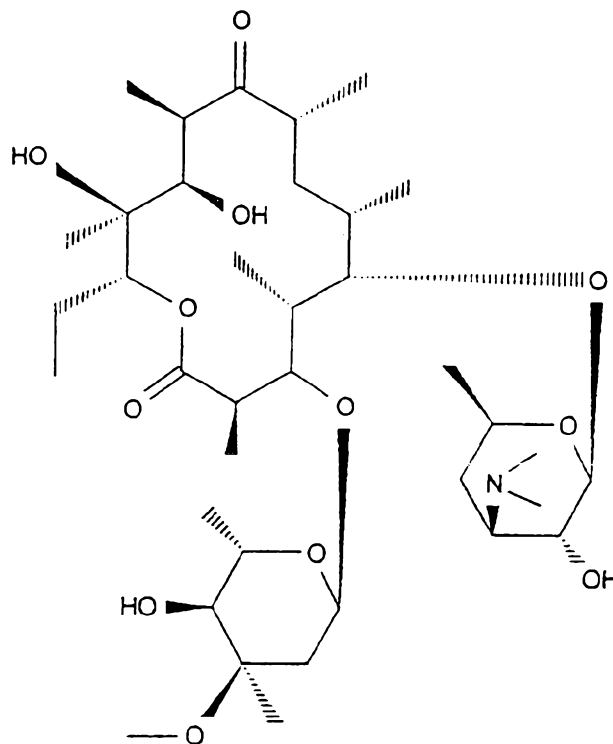


(IA)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

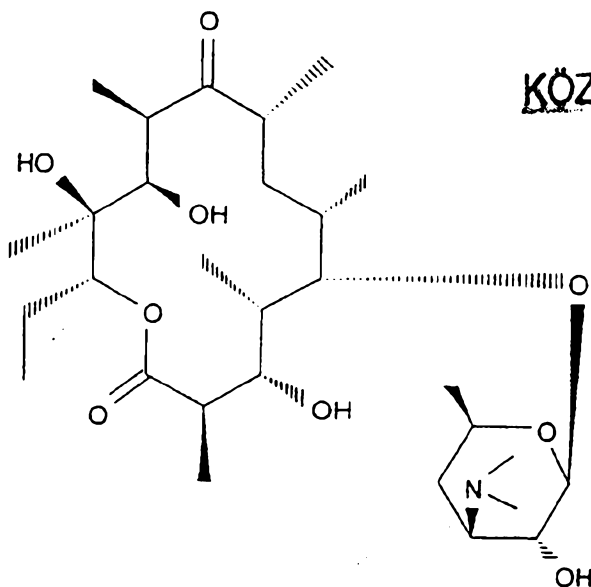


(IB)

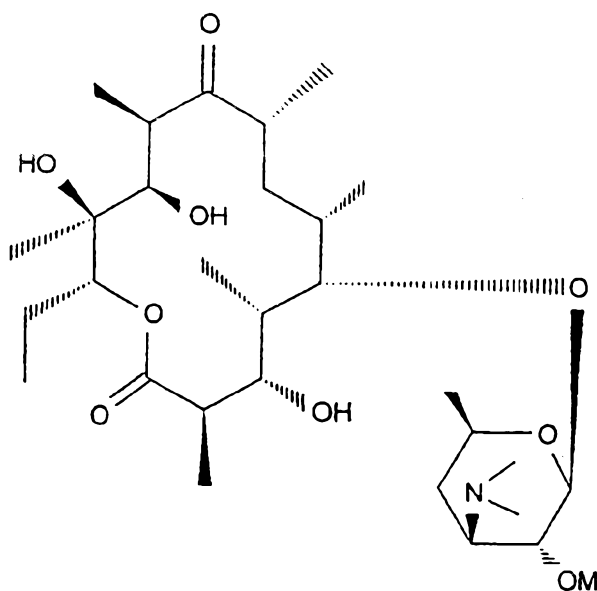


(II)

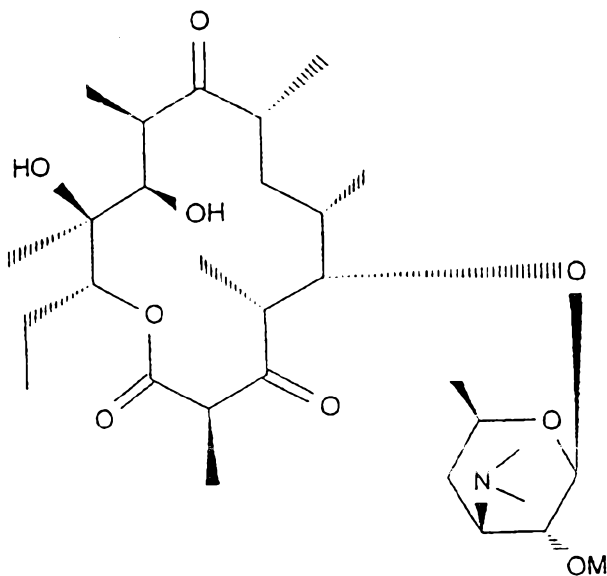
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(III)

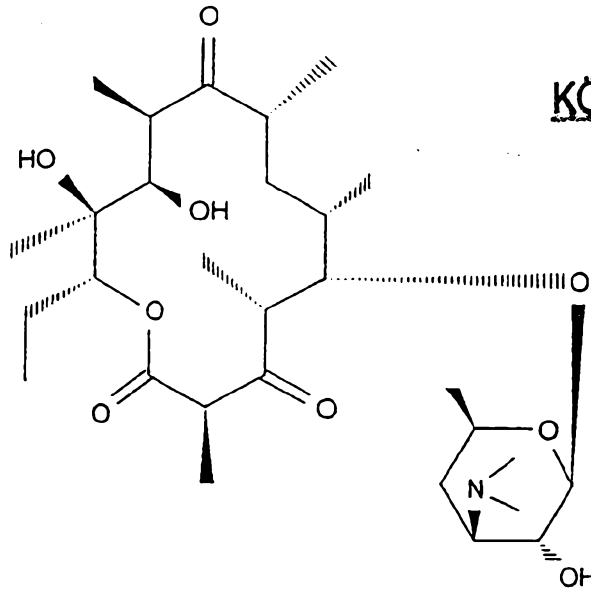


(IV)

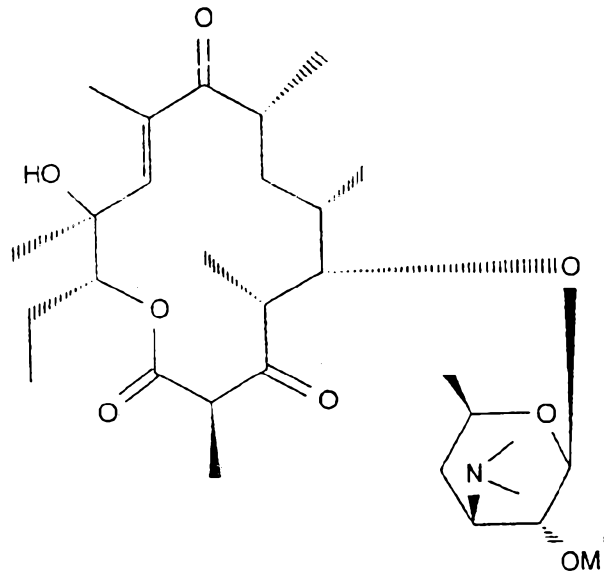


(V)

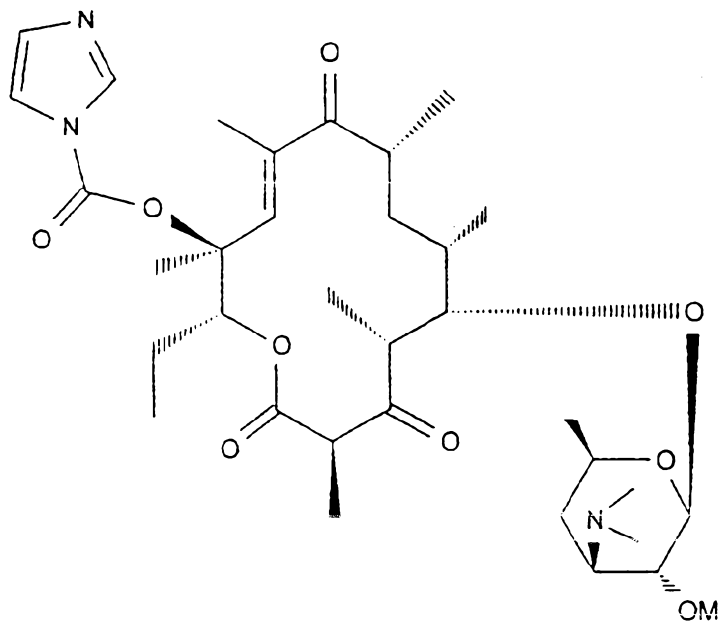
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



(VI)

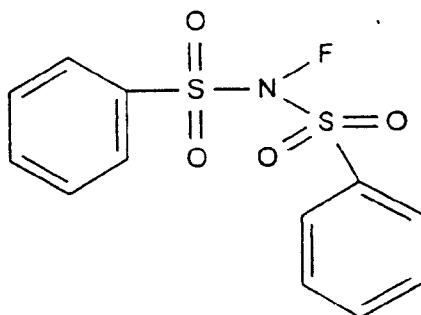


(VII)

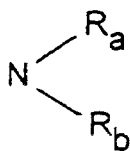


(VIII)

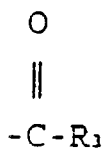
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



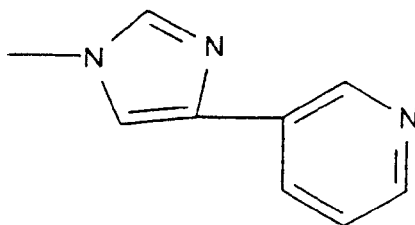
(F)



(a)



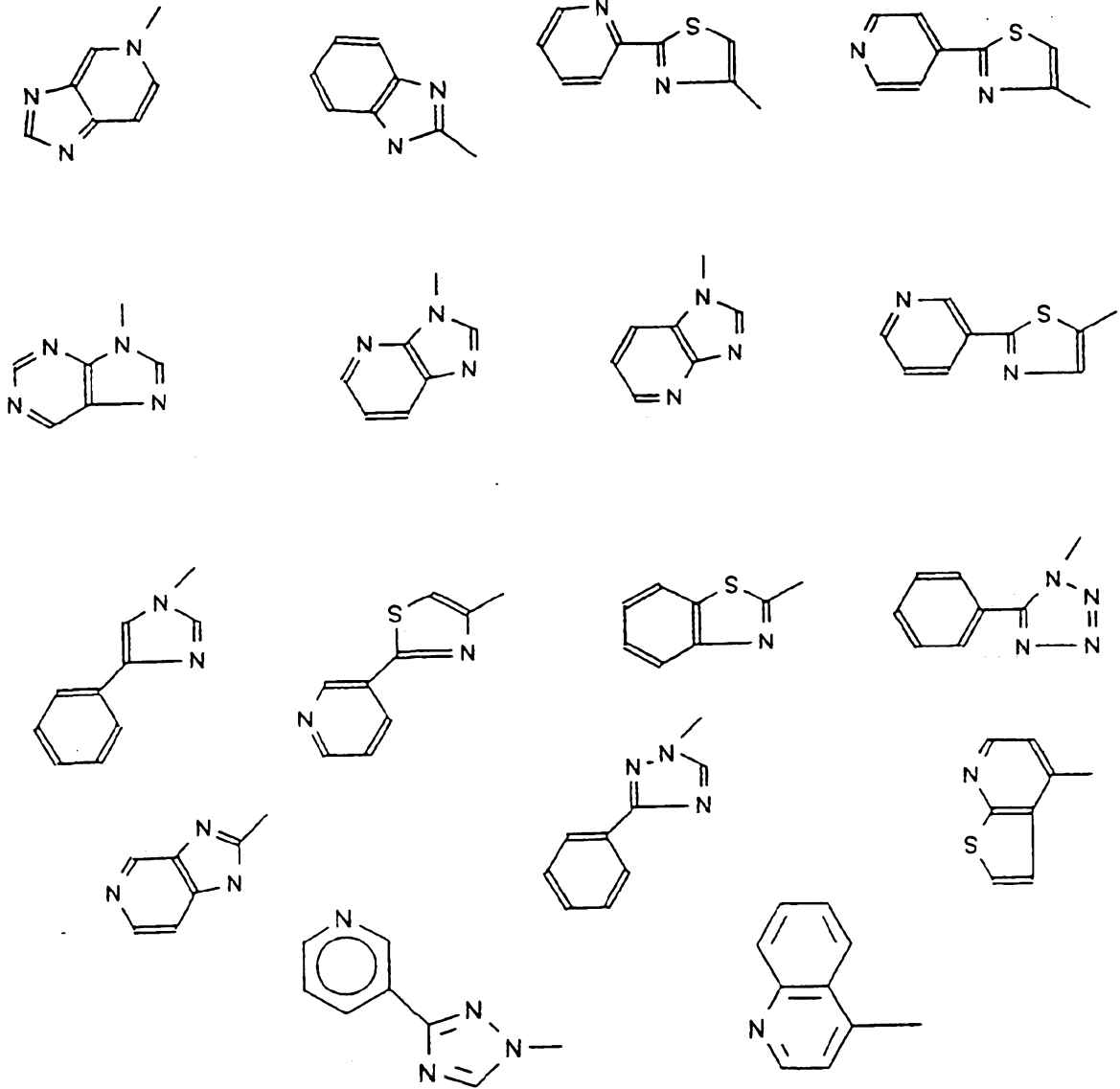
(b)



(c)

1. ábra

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. ábra folytatása

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

