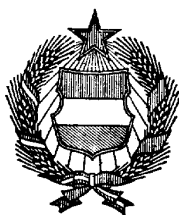


MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

179744

Bejelentés napja: 1978. I. 17.

(PI-609)

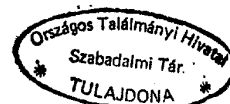
Elsőbbsége: 1977. II. 4. (765 486)
Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: 1982. IV. 23.

Megjelent: 1984. III. 31.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 H 5/06
C 07 H 17/08



Feltaláló:
Sciavolino Frank Christian vegyész, East Lyme, Conn.,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:
Pfizer Inc., New York, N. Y.,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás félszintetikus 4''-amino-oleandomicin-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás félszintetikus 4''-amino-oleandomicin-származékok előállítására.

Az oleandomicint, fermentációs előállítását és antibakteriális szerként történő alkalmazását a 2 757 123 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban írták le. A természetben előforduló vegyület szerkezete a (VII) képletnek felel meg. A képletben feltüntetjük az oleandomicin és a hasonló vegyületek esetében elfogadott számozást és sztereokémiai jelöléseket.

Az oleandomicinnek számos szintetikus változata ismert, különösen olyanok, amelyekben a 2', 4'' és 11-helyzetben levő szabad hidroxilcsoportok közül 1-3 észterezett, acetylészter. Ezen túlmenően a 3 022 219 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban hasonló származékok szerepelnek, amelyekben az említett észterek acetylcsoportját más, előnyösen egyenes szénláncú, 3-6 szénatomos alkanoilcsoport helyettesíti.

A találmány szerinti eljárással a (IV), (V) és (VI) általános képletű, antibakteriális hatású oleandomicin-származékokat állítjuk elő, ahol a képletben

R és R₁ hidrogénatomot vagy 2-3 szénatomos alkanoilcsoportot jelent,

R₂ hidrogénatomot vagy metilcsoportot képvisel és

R₃ jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport, azzal a feltétellel, hogy ha R₂ metilcsoportot jelent,

R₃ metilcsoportot képvisel.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek egy előnyös csoportját alkotják a (IV) általános képletű vegyületek, különösen azok, amelyekben R₂ és R₃ hid-

2

rogénatomot és R acetilcsoportot jelent. Azok az (V) és (VI) általános képletű vegyületek is előnyösek, amelyekben R acetilcsoportot jelent.

A leírás magában foglalja az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek előállítását, amelyek a (IV), (V) és (VI) általános képletű vegyületek előállítására használhatók, ahol a képletekben

R és R₁ hidrogénatomot vagy 2-3 szénatomos alkanoilcsoportot jelent és

X jelentése oxigénatom vagy =N-OCH₃ vagy =N-O-CCH₃ csoport.



Ezek közül a vegyületek közül előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben X oxigénatomot, =N-OH vagy =N-O-CCH₃ csoportot jelent.



Azok a (II) általános képletű vegyületek is előnyösek, amelyekben X oxigénatomot, =N-OH vagy =N-O-CCH₃ csoportot jelent. Végül azok a (III) ál-



talános képletű vegyületek is előnyösek, amelyekben X oxigénatomot, =N-OH vagy =N-O-CCH₃ csoportot



jelentet képvisel.

Bár a (II), (III), (V) és (VI) általános képletű vegyületek mind a természetben előforduló oleandomicinből

179744

származnak, szerkezetük a 8-helyzetben eltérő. Az (I) és (IV) általános képletű természetes anyagban ez a szerkezet a (VIII) képletnek megfelelő epoxid-gyűrű.

A (II) és (V) általános képletű vegyületek a 8-helyzetben egy adott sztereokémiájú metilcsoportot tartalmaznak, szerkezetük a (IX) részképletnek megfelelő.

A (II) és (V) általános képletű módosított oleandomicin elnevezésére használt nomenklatúra: 8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-oleandomicin.

Azokat a (III) és (VI) általános képletű vegyületeket, amelyek a 8-helyzetben ciklopropilgyűrűt tartalmaznak, 8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-oleandomicinnek nevezik, részképletük a (X) részképlet.

Az antibakteriális hatású 4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin-származékokat a találmány értelmében 11,2'-dialkanoil- vagy 2'-alkanoiloleandomicinből kiindulva állítjuk elő a csatolt rajz szerinti A) reakcióegyenlet szerint.

Ugyanez a reakciósorozat használható a (IIA) és (IIIA) általános képletű vegyületek (VA) és (VIA) általános képletű vegyületekké történő átalakítására, ahol a képletekben R és Ac a fentiekben megadott jelentésű. Ezeket az eljárásokat a csatolt rajz szerinti B) és C) reakcióegyenlet szemlélteti.

Ezeknek a reakciósorozatoknak az első reakciója a 4"-hidroxilcsoport szelektív oxidációja.

A találmány szerinti eljárás egyedülállóan tekinthető, minthogy az oxidáció a 4"-helyzetben megy végbe és a 11-helyzet gyakorlatilag változatlan marad, ha R hidrogénatomot jelent.

A 2'-helyzetben levő alkanoilcsoport eltávolítását szolvólízissel végezzük, ekkor a 2'-alkanoil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-származékot éjszakán át feleslegben levő metanollal keverjük szobahőmérsékleten. A metanol eltávolítása és a maradék ezt követő tisztítása után olyan (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületeket kapunk, amelyekben R₁ hidrogénatomot és X oxigénatomot jelent.

Az (I), (II) vagy (III) általános képletű ketonok (X oxigénatomot jelent) 11-helyzetben (R hidrogénatomot jelent) és 2'-helyzetben (R₁ hidrogénatomot jelent) levő hidroxilcsoportjait oly módon acilezhetjük, hogy az említett vegyületeket jégfürdőben két mól piridinnel és feleslegben levő alkánkarbonsavanhidriddel kezeljük. A gyakorlatban úgy járunk el, hogy a lehűtött alkánkarbonsavanhidridhez hozzáadjuk a hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet, majd beadagoljuk a piridint. Az adagolás befejezése után a jégfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet vízzel hidrolizáljuk, majd a terméket ezt követően etilacetáttal extraháljuk. Eljáráhatunk úgy is, hogy a feleslegben levő alkánkarbonsavanhidrid oldószert vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot ismert módon tisztítjuk.

Amint a fentiekben már említettük, azok az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek, amelyekben X oxigénatomot jelent és R és R₁ a fentiekben megadott jelentésű, értékes kiindulási anyagok, amelyekből az antibakteriális hatású 4"-amino-származékokat állíthatjuk elő a találmány szerinti eljárással. Ezen a csoporton belül értékes kiindulási anyag az

- 11,2'-diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 11-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 2'-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,

- 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 11-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 5 8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 2'-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 11-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin,
- 8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és
- 15 2'-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin.

A 4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin-származékok előállítására számos szintetikus utat használhatunk. Az első út esetében a 4"-dezoxi-4"-oxo-származékot először oximná vagy oxim-származékká alakítjuk (X = N—OH, =N—OCH₃ vagy =N—OCCH₃ csoportot

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

jelent), majd az oximot vagy oxim-származékot (IV) (R₂ és R₃ hidrogénatomot jelent), (V) vagy (VI) általános képletű aminná redukáljuk.

A ketonok (X oxigénatomot jelent) oximjait oly módon állítjuk elő, hogy az említett ketonokat metanol-víz eleggyel készített oldatban szobahőmérsékleten hidroxilamin-hidrokloriddal reagáltatjuk. A gyakorlatban előnyös, ha a hidroxilamint feleslegben alkalmazzuk, háromszoros felesleg alkalmazásának esetén jó kitermeléssel kapjuk a kívánt terméket. Ha a reakciót szobahőmérsékleten végezzük és a hidroxilamint feleslegben használjuk, a kívánt oxim-származékot 1—2 órás reagáltatás után kapjuk. A terméket oly módon különítjük el, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük, majd 9,5 pH-értékre meglúgosítjuk, és valamely vízzel nem elegyedő oldószerezrel, így etilacetáttal extraháljuk.

Ha hidroxilamin-hidroklorid helyett O-metil-hidroxilamin-hidrokloridot alkalmazzunk, a reakció során az O-metiloxim-származékot kapjuk. Ha O-metil-hidroxilamint használunk, előnyös, ha a reakcióidő 6—12 óra. A terméket ugyanolyan módon különítjük el, mint az oxim-származékot.

Az O-acetiloxim-vegyületek előállítását (X = N—OCCH₃ csoportot jelent) úgy végezzük, hogy a

$$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

megfelelő oximot acetilezzük. A gyakorlatban úgy járunk el, hogy egy mól oximot egy mól ecetsavanhidriddel reagáltatunk egy mól piridín jelenlétében. Ha az anhidridet és a piridint feleslegben alkalmazzuk, ez elősegíti a reakció teljessé válását, az előnyös felesleg 2—3-szoros. A reakciót a legelőnyösebben protonmentes szénhidrogén oldószerezben, így benzolban vagy toluolban valósítjuk meg szobahőmérsékleten, éjszakán át végézeve a reagáltatást. A reakció befejeződése után vizet adunk a reakcióegyhez, és elválasztjuk a terméket tartalmazó szénhidrogénes bázist. Az O-acetil-származékokat előállíthatjuk oly módon is, hogy a ketont ugyanolyan reakciókörülmények között, amelyeket az oxim-származékok előállításakor alkalmazzunk, O-acetil-hidroxilamin-hidrokloriddal kezeljük.

A 4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin-származékok

előállítására használható előnyös oximok és oximszarmazékok az alábbiak:

- 11,2'-diacetyl-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11-acetyl-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11,2'-diacetyl-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetyl-oxim,
 11-acetyl-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetylloxim,
 11,2'-diacetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11-acetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11,2'-diacetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetylloxim,
 11-acetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetylloxim,
 11,2'-diacetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11-acetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim,
 11,2'-diacetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetylloxim és
 11-acetyl-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-acetylloxim.

A keton-szarmazékok (X = N—OH, =N—OCH₃ vagy =N—OCCH₃ csoportot jelent) redukcióját katalitikus hidrogénezéssel végezzük, oly módon, hogy az oxim vagy oxim-szarmazék valamely rövidszénláncú alkanollal, így izopropanollal végzett oldatát és Raney-nikkel, aktív szénre felvitt 10% palládium vagy platina-oxid katalizátort éjszakán át szobahőmérsékleten tartjuk hidrogén atmoszférában 3,5 atm kezdeti nyomáson. Ezután a kimerült katalizátort kiszűrjük, majd a szűrletből eltávolítjuk az oldószert, így a kívánt, antibakteriális hatású (IV), (V) vagy (VI) általános képletű 4"-dezoxi-4"-amino-szarmazékokat kapjuk. Ha a redukció oldószereként metanolt alkalmazunk, végbemegy a 2'-alkanoilcsoport szolvólízise. Annak érdekében, hogy elkerüljük ennek az csoportnak az eltávolítását, oldószereként előnyösen izopropanolt használunk.

Egy másik előnyös út az (I), (II) és (III) általános képletű ketonok (X oxigénatomot jelent) (IV), (V) és (VI) általános képletű primer aminokká történő átalakítására abban áll, hogy az említett ketonokat valamely rövidszénláncú alkánkarbonsav ammóniumsójával kondenzáljuk, majd az in situ keletkezett imint ezt követően redukáljuk. A rövidszénláncú alkánkarbonsavak ammóniumsóin kívül egyéb ammóniumsókat is alkalmazhatunk, így például szervesen savak ammóniumsóit.

A gyakorlatban úgy járunk el, hogy az (I), (II) vagy (III) általános képletű keton (X oxigénatomot jelent) valamely rövidszénláncú alkanollal, így metanollal készített oldatát valamely alkánkarbonsav, így ecetsav ammóniumsójával kezeljük, majd a lehűlt reakcióelegyet nátriumcianobórhidrid redukálószerrel kezeljük. A reakció szobahőmérsékleten néhány óra alatt lejár szódik, ezután a terméket hidrolizáljuk, majd a végterméket elkülönítjük.

Bár egy mól ketonhoz egy mól ammóniumalkanoátra van szükség, előnyös, ha felesleget alkalmazunk, annak érdekében, hogy biztosítsuk az imin gyors képződését. Tízszeres felesleget alkalmazhatunk anélkül, hogy a végtermék minőségét rontanánk.

Egy mól ketonra számítva előnyösen körülbelül két mól nátriumcianobórhidrid redukálószerrel alkalmazunk.

A redukció ideje szobahőmérsékleten 2–3 óra.

Amint a fentiekben már említettük, metanol az előnyös oldószert, az előnyös ammóniumalkanoát pedig az ammóniumacetát. Oldószereként izopropanolt is alkalmazhatunk, ez különösen akkor kívánatos, ha el kell kerülni a 2'-alkanoilcsoport szolvólízisét.

A kívánt 4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin-szarmazékok bármilyen nem bázisos melléktermékektől vagy kiindulási anyagtól történő elválasztásakor kihasználjuk a végtermék bázikus természetét. Ennek megfelelően a termék vizes oldatát fokozatosan növekvő pH mellett extraháljuk, így a semleges vagy nem bázisos anyagokat alacsonyabb pH-értékeken és a terméket körülbelül 9-es pH-értéken extraháljuk. Az extraháló oldószereket, az etilacetátot vagy dietilétert vizes nátriumklorid-oldattal és vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, majd az oldószert eltávolítjuk.

Szükség esetén a terméket szilikagél oszlopon végzett kromatografálással ismert módon tovább tisztíthatjuk.

A fentiekben említett redukzív aminálást a nátriumcianobórhidrid helyett egyéb redukálószerrel is megvalósíthatjuk. Így alkalmazhatunk bizonyos nemesfém katalizátorokat, így aktív szénre felvitt palládiumot hidrogénnel vagy valamely ammóniumalkanoátot, így módon az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületek (amelyekben X oxigénatomot jelent) (IV), (V), illetve (VI) általános képletű vegyületekké alakíthatók.

A gyakorlatban általában úgy járunk el, hogy a megfelelő keton valamely rövidszénláncú alkanollal, így metanollal vagy izopropanollal készített oldatát valamely ammóniumalkanoáttal, így ammóniumacetáttal és 10% palládiumot tartalmazó aktív szénrel kezeljük, és a keletkező szuszpenziót körülbelül 25–50 °C hőmérsékleten hidrogén atmoszférában addig rázzuk, amíg az elméleti mennyiségű hidrogén nem abszorbeálódik.

A reagensek arányát tekintve előnyös, ha az ammóniumalkanoátot tízszeres feleslegben alkalmazunk, hogy a reakció megfelelő idő alatt teljessé váljon. A katalizátor mennyisége a kiindulási anyagként alkalmazott keton súlyára számítva 10 és 50% között lehet. A hidrogén kezdeti nyomása nem kritikus, a reakcióidő meg rövidítése szempontjából előnyös, ha a nyomás 1 atm és 3,5 atm közötti. A fentiekben említett paraméterek alkalmazásakor a reakcióidő 2 és 6 óra közötti.

A redukzív aminálás befejeződésekor a kimerült katalizátort kiszűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A termék tisztítását a fentiekben említett módon véghezvük, redukálószerként nátriumcianobórhidridet alkalmazunk.

Az olyan (IV) általános képletű, antibakteriális hatású vegyületeket, amelyekben R₂ hidrogénatomot és R₃ 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, kényelmesen előállíthatjuk az (I) általános képletű ketonok (amelyekben X oxigénatomot jelent) és a megfelelő R₃NH₂ általános képletű amin reakciójával, redukálószerként nátriumcianobórhidridet használva. Annak érdekében, hogy a pH-t körülbelül 6 és 7 között tartjuk, az aminnal ekvivalens, moláris mennyiségű alkánkarbonsavat, így ecetsavat alkalmazunk. Eljárhatunk úgy is, hogy az alkánkarbonsav helyett megfelelő mennyiségű sósavgázt használunk.

A reagensek aránya, a reakció ideje és hőmérséklete és a redukzív aminálás során kapott reakcióelegy feldol-

gozási módja ugyanolyan, mint az olyan vegyületekhez vezető reakció megfelelő paraméterei, amelyekben R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent és redukálószerként nátriumcianohidridet használunk.

Azokat a (IV) általános képletű, antibakteriális hatású vegyületeket, amelyekben R_2 és R_3 metilcsoportot jelent, az olyan (IV) általános képletű 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin-származékok redukatív alkilezésével állítjuk elő, amelyekben R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent, formaldehidet, hidrogént és 10% palládiumot tartalmazó aktív szénét alkalmazva.

A reagensek aránya, a reakcióhőmérséklet, oldószerek, nyomás, reakcióidő és a reakcióelegy feldolgozási módja ugyanolyan, mint az olyan (IV) általános képletű vegyületekhez vezető reakció megfelelő paraméterei, amelyekben R_2 és R_3 hidrogénatomot jelent és redukálószerként hidrogéngázt és 10% palládiumot tartalmazó aktív szénét használunk.

Amint a fentiekben már említettük, a 2'-alkanoilcsoport szolválízisét oly módon valósíthatjuk meg, hogy a (IV), (V) vagy (VI) általános képletű amin említett származékát metanolos oldatban éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten.

Antibakteriális hatásuk következtében ezek közül a vegyületek közül az alábbi vegyületek előnyösek:

- 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin,
- 11-acetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin,
- 11,2'-diacetil-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin,
- 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin,
- 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-dihidro-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin,
- 11-acetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilén-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin és
- 11,2'-diacetil-8,8a-deoxi-8,8a-metilén-4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin.

A találmány szerinti eljárással előállítható, kemoterápiás hatású vegyületek közül azokat, amelyek sokat képeznek, előnyösen természetesen gyógyászatilag elfogadható sóik alakjában alkalmazzuk. Bár a vízben való oldhatatlanság, magas toxicitás vagy a kristályos szerkezet hiánya bizonyos sokat alkalmatlanná vagy kevésbé kívánatosá tesz bizonyos gyógyászati alkalmazás esetén ily módon való alkalmazásra, a vízben oldhatatlan vagy toxikus sokat elbontással a megfelelő gyógyászatilag elfogadható bázisokká alakíthatjuk vagy eljárhatunk úgy, hogy az ilyen vegyületeket bármilyen kívánt, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóvá alakítjuk.

A gyógyászatilag elfogadható anionokat nyújtó savak példáulként megemlítjük az alábbiakat: sósav, brómhidrogénsav, jódhidrogénsav, salétromsav, kénsav vagy kénessav, foszforsav, ecetsav, tejsav, citromsav, borkósav, borostyánkősav, maleinsav, glükonsav és aszparaginsav.

A találmány szerinti eljárással előállítható, antibakteriális hatású vegyületekhez vezető kiindulási anyagok sztereokémiája azonos a természetes anyagéval. A 4"-hidroxilcsoport ketoncsoporttá történő oxidálása és az említett keton 4"-aminokká történő ezt követő átalakítása lehetőséget nyújt arra, hogy a 4"-szubsztituens sztereokémiája a természetes termékéhez képest megváltozzon. Így amikor az (I), (II) és (III) általános képletű vegyületeket — amelyekben X oxigénatomot jelent — a fentiekben leírt módszerek valamelyikével aminokká alakítjuk, lehetőség van arra, hogy két epimer amin

képződjön. Kísérleteink során megfigyeltük, hogy mindkét epimer amin jelen van a végtermékben, arányuk változó és a szintézis módszerétől függ. Ha az elkülönített termék túlnyomórészt az egyik epimerből áll, ezt az epimert megfelelő oldószerekből végzett ismételt átkristályosítással tisztíthatjuk addig, amíg állandó olvadáspontú terméket nem kapunk. A másik epimer, amely kisebb mennyiségben van jelen az eredetileg elkülönített szilárd anyagban, túlnyomórészt az anyalúgban van. Ezt a szakember számára ismert módszerekkel nyerhetjük ki onnan, így például az anyalúg beárlása és a maradék ismételt átkristályosítása útján, ahol az átkristályosítást addig folytatjuk, amíg a termék olvadáspontja állandó nem lesz, a kinyerést ezenkívül kromatográfiásan is végezhetjük.

Bár az epimerek említett keverékét ismert módszerekkel elválaszthatjuk, gyakorlati szempontból előnyös, ha a reakció végén elkülönített, említett keveréket használjuk fel. Sok esetben előnyös azonban, ha az epimerek keverékét valamely alkalmas oldószerekből legalább egyszer átkristályosítjuk, oszlopon kromatografáljuk, oldószerezzel megosztjuk vagy megfelelő oldószereben trituráljuk. Az ilyen tisztítás, bár nem különíti el szükségszerűen az epimereket, eltávolítja az olyan idegen anyagokat, mint a kiindulási anyagok és a nemkívánatos melléktermékek.

Az epimerek abszolút sztereokémiái meghatározása még nem fejeződött be. Megállapítottuk azonban, hogy egy adott vegyület mindkét epimerje ugyanolyan típusú hatást mutat, például antibakteriális hatást.

A találmány szerinti eljárással előállítható új 4"-deoxi-4"-amino-oleandomicin-származékok in vitro hatásosak számos Gram-pozitív mikroorganizmussal, így a *Staphylococcus aureus*-szal és *Streptococcus pyogenes*-szel és bizonyos Gram-negatív mikroorganizmussal, így gömbölyű vagy ellipszoid alakú mikroorganizmussal (cocci) szemben. Hatásuk jól szemléltethető in vitro vizsgálatokkal számos mikroorganizmus esetében agy-szív infúziós közegben a szokásos kétszeres sorozathígítási módszerrel. In vitro hatásuk alkalmassá teszi őket helyi alkalmazásra kenőcsök, krémek és hasonló alakjában; sterilizálási célokra, például kórházi eszközök sterilizálására; és ipari mikrobaölőszereként történő felhasználásra, így például víz kezelésére, iszap kezelésére, festék és fa tartósítására.

In vitro alkalmazás, így például helyi alkalmazás céljára a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagokkal, így növényi vagy ásványi olajokkal vagy lágyító szerekkel készítménnyé alakítjuk. Eljárhatunk úgy is, hogy folyékony hordozóanyagokban vagy oldószerekben feloldjuk vagy diszpergáljuk őket, így például vízben, alkoholban, glikolokban vagy azok keverékeiben vagy egyéb, gyógyászatilag elfogadható közömbös közegben, azaz olyan közegben, amely nem károsítja a hatóanyagot. Ilyen célokra általában olyan készítményeket állítunk elő, amelyekben a hatóanyag koncentrációja a készítmény összsúlyára vonatkoztatva körülbelül 0,01 — körülbelül 10%.

Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek közül sok hatékony in vivo Gram-pozitív és bizonyos Gram-negatív mikroorganizmusokkal szemben, így a *Pasteurella multocida*-val és *Neisseria sicca*-val szemben mind a humán-, mind az állatgyógyászatban, orális és/vagy parenterális adagolás esetén.

In vivo aktivitásuk sokkal korlátozottabb a fogékony organizmusok tekintetében. Ezt az aktivitást a szokásos módon határozzuk meg, azaz oly módon, hogy körülbelül azonos súlyú egereket a vizsgálandó organizmussal inokulálunk, majd orálisan vagy szubkután a vizsgálandó vegyülettel kezeljük őket. A gyakorlatban például úgy járunk el, hogy 10—10 egeret az LD₁₀₀-érték körülbelül 1—10-szeresét tartalmazó, megfelelően hígított kultúrákkal inokulálunk intraperitoneálisan (az LD₁₀₀-érték az a legalacsonyabb mikroorganizmuskoncentráció, amely a 100%-os pusztítás eléréséhez szükséges). Egyidejűleg kontroll vizsgálatokat is végzünk, amelyekben az egerek ellenőrzésképpen alacsonyabb hígítású inokulumokat kapnak, hogy ellenőrizzük a vizsgálandó organizmus virulenciájának lehetséges változását. A vizsgálandó vegyületet 0,5 órával az inokuláció után adjuk be, és 4, 24 és 48 óra múlva megismételjük az adagolást. 4 nappal az utolsó kezelés után megvizsgáljuk a túlélő egereket, és feljegyezzük a túlélők számát.

Ha a találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületeket tartalmazó készítményeket in vivo alkalmazunk, az adagolás orális vagy parenterális lehet, például szubkután vagy intramuszkuláris injektálás, a hatóanyag napi mennyisége körülbelül 1 — körülbelül 200 mg/testsúlykilogramm. Az előnyös napi adag körülbelül 5 — körülbelül 100 mg/testsúlykilogramm, különösen körülbelül 5 — körülbelül 50 mg/testsúlykilogramm. A parenterális injektálás céljára alkalmas hordozóanyagok lehetnek vizes hordozóanyagok, így víz, izotóniás nátriumklorid-oldat, izotóniás dextróz-oldat, Ringer-féle oldat, vagy pedig nemvizes hordozóanyagok, így növényi eredetű olajok (gyapotmagolaj, földimogyoróolaj, szezámolaj), dimetilszulfoxid vagy egyéb olyan nemvizes hordozóanyag, amely nem befolyásolja a készítmény terápiás hatékonyságát és az alkalmazott területekben vagy arányban nem toxikus (glicerin, propilén-glikol, szorbit). Ezen túlmenően előnyösen állíthatók elő olyan készítmények is, amelyek közvetlenül az adagolást megelőzően oldhatók fel. Az ilyen készítmények magukban foglalhatnak folyékony hordozóanyagokat, például propilén-glikolt, dietilkarbonátot, glicerint, szorbitot stb., puffereket, helyi érzéstelenítőket és kívánt farmakológiai tulajdonságokat nyújtó szervesen sókat. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket számos gyógyászati lág elfogadható közömbös hordozóanyaggal is kombinálhatjuk, így szilárd hígítószerrekl, vizes hordozóanyagokkal, nem mérgező szerves oldószerekkel, és kapszulákat, tablettákat, bemetszett tablettákat, száraz keverékeket, szuszpenziókat, oldatokat, elixíreket vagy parenterális oldatokat vagy szuszpenziókat készíthetünk belőlük. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületeket különböző adagolási egységek alakjában alkalmazhatjuk, ahol a hatóanyag koncentrációja a készítmény összsúlyára vonatkoztatva körülbelül 0,5% és körülbelül 90% közötti.

A találmány szerinti eljárás foganatosítására az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi kiviteli példákat adjuk meg.

1. példa

4"-Dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

1,0 g 2'-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 20 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsék-

leten keverjük. Ezután az oldatot vákuumban betöményítjük, így a kívánt terméket fehér színű, habszerű anyag alakjában kapjuk (937 mg).

MMR-spektrum (δ , CDCl₃): 5,60 (1H) m, 3,50 (3H) s, 2,85 (2H) m és 2,26 (6H) s.

2. példa

11,2'-Diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

4,0 ml, jégfürdőben 0 °C-ra hűtött ecetsavanhidridhez nitrogén atmoszférában 727 mg 2'-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicint adunk. 5 perc múlva 158 ml piridint adunk az elegyhez, és az opálás szuszpenziót éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keletkező oldatot etilacetáttal rétegezett vízbe öntjük, és pH-ját szilárd nátriumhidrogénkarbonát beadagolásával 7,2-re, majd n nátriumhidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, egymást követően vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, majd nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 588 mg kívánt terméket kapunk.

MMR-spektrum (δ , CDCl₃): 3,48 (3H) s, 2,63 (2H) m, 2,26 (6H) s és 2,06 (6H) s.

3. példa

11-Acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

4,0 g 11,2'-diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 75 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, így habszerű terméket kapunk. A maradék dietiléteres oldatát hexánnal kezeljük, így 2,6 g terméket kapunk fehér színű szilárd anyag alakjában, amelynek olvadáspontja 112—117 °C.

MMR-spektrum (δ , CDCl₃): 3,43 (3H) s, 2,60 (2H) m, 2,23 (6H) s és 2,01 (3H) s.

4. példa

8,8a-Dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

2,0 g 2'-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dehidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 100 ml metanollal készített szuszpenzióját 20 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, így 1,8 g kívánt terméket kapunk fehér színű habszerű anyag alakjában.

MMR-spektrum (δ , CDCl₃): 5,30 (1H), 3,51 (3H) s és 2,26 (6H) s.

5. példa

11-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

11,5 g 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 100 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután

a reakcióelegyet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, így 10,6 g nyersterméket kapunk habszerű anyag alakjában. A nyersterméket kloroformban feloldjuk, és szilikagél oszlopra visszük. Miután 3 liter kloroform keresztülment az oszlopon, a terméket kloroform és metanol 9:1 arányú elegyével eluáljuk. Automatikus frakciógyűjtő segítségével 800 cseppes frakciókat szedünk. Az 50—56., 57—62., 63—69. és 70—80. frakciókat összegyűjtjük és vákuumban szárazra pároljuk. Így 2,9 g tiszta terméket kapunk.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,55 (3H) s, 2,31 (6H) s és 2,05 (3H) s.

6. példa

11-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

400 mg 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 10 ml metanollal készített oldatát éjszakán át keverjük szobahőmérsékleten, majd vákuumban bepároljuk. Így 270 mg kívánt terméket kapunk.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,46 (3H) s, 2,26 (6H) s, 2,03 (3H) s és 0,56 (4H) m.

7. példa

11,2'-Diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin

Nitrogén gázbevezetőcsővel ellátott száraz lombikba bemérünk 18 ml metiléndikloridot és 1,97 ml dimetilszulfoxidot, ezután a keletkező oldatot -60°C hőmérsékletre hűtjük. Fokozatosan hozzáadunk 3,9 ml trifluorecetsavanhidridet, és a keverést 10 percen át folytatjuk a megadott alacsony hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet -70°C -ra hűtjük, és 5,34 g 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-oleandomicint adunk hozzá 27 ml metiléndikloridban cseppenként olyan sebességgel, hogy a hőmérséklet ne emelkedjen -50°C fölé. Miután a reakcióelegy -70°C hőmérsékletre visszahűlt, 9,69 ml trietilamint adunk hozzá, és a hűtést 10 percen át folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet hagyjuk -10°C -ra melegezni, majd 75 ml vízbe öntjük. Az elegy pH-ját n vizes nátriumhidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk be, és a metiléndikloridot elválasztjuk. A szerves fázist ezt követően 2×30 ml vízzel, majd 20 ml telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 6,2 g terméket kapunk, amely nyomnyi mennyiségű szennyeződésektől eltekintve azonos a cím szerinti ve-
gyülettel.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,50 (3H) s, 2,30 (6H) s, 2,06 (6H) s és 0,58 (4H) m.

8. példa

11-Acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim

500 mg 11,2'-diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-oxim 100 ml metanollal készített oldatát 72 órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd csökkentett nyo-

máson szárazra pároljuk. A keletkező habszerű anyagot etilacetát és hexán elegyből átkristályosítjuk, így 372 mg terméket kapunk, amelynek olvadáspontja $184-186^\circ\text{C}$.

5 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,30 (3H) s, 2,66 (2H) m, 2,36 (6H) s és 2,10 (3H) s.

9. példa

11,2'-Diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-metiloxim

1,25 g metoxiamin-hidrokloridot és 2,5 g 11,2'-diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicint beadagolunk 50 ml víz és 50 ml metanol elegyébe, és a keletkező reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot vízbe öntjük, és az elegy pH-ját szilárd nátriumhidrogénkarbonáttal 7,5-re, majd n vizes nátriumhidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A terméket etilacetáttal extraháljuk, és az extraktumot nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert vákuumban eltávolítva 2,4 g kívánt terméket kapunk fehér színű habszerű anyag alakjában.

25 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,88 (3H) s, 3,26 (3H) s, 2,56 (2H) m, 2,30 (6H) s és 2,06 (6H) s.

10. példa

11,2'-Diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-O-metiloxim

90 mg 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és 45 g metoxiamin-hidroklorid 2 ml vízzel és 2 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot vízbe öntjük, és az elegy pH-ját szilárd nátriumhidrogénkarbonáttal 7,5-re, majd n vizes nátriumhidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. A terméket etilacetáttal extraháljuk, a szerves fázist megszáritjuk és betöményítjük. Így 89,2 mg kívánt terméket kapunk.

25 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 5,56 (3H) s, 3,33 (1,5H) s, 3,26 (1,5H) s, 2,28 (6H) s, 2,06 (6H) s és 0,56 (4H) m.

11. példa

11-Acetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

50 10,0 g, 10% palládiumot tartalmazó aktív szén 100 ml metanollal készített szuszpenziójához 21,2 g ammóniumacetátot adunk, és a keletkező szuszpenziót 20 g 11-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 100 ml ugyanolyan oldószerezrel készített oldatával kezeljük. A szuszpenziót szobahőmérsékleten, hidrogén atmoszférában 3,5 atm kezdeti nyomáson rázzuk. Másfél óra múlva a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet keverés közben hozzáadjuk 1200 ml víz és 500 ml kloroform elegyéhez. Az elegy pH-ját 6,4-ről 4,5-re állítjuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist további 500 ml kloroformmal extraháljuk, majd 500 ml etilacetáttal kezeljük, és pH-ját n vizes nátriumhidroxid-oldattal 9,5-re állítjuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal újra extraháljuk. Az etilacetátos extraktumot egyesítjük, nátriumszulfát felett szárítjuk és betöményítjük.

Így 18,6 g sárga színű habszerű anyagot kapunk, amely diizopropiléterből kristályosítva 6,85 g tisztított terméket szolgáltat, amelynek olvadáspontja 157,5–160 °C.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,41 (3H) s, 2,70 (2H) m, 2,36 (6H) s és 2,10 (3H) s.

A másik epimer, amely a nyers habszerű anyagban 20–25% mennyiségben van jelen, az anyalúgok fokozatos betöményítésével és szűrésével nyerhetjük ki.

12. példa

11-Acetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

50 g 11-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és 53 g ammóniumacetát 500 ml metanollal készített, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérsékletre hűtött, kevert szuszpenziójához 1 óra alatt csepenként hozzáadjuk 3,7 g 85%-os nátriumciano-bórhidrid 200 ml metanollal készített oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át hidegen keverjük, majd 2,5 liter víz és 1 liter kloroform elegyére öntjük. Az elegy pH-ját n vizes nátriumhidroxid-oldattal 7,2-ről 9,5-re állítjuk, és a szerves fázist elválasztjuk. A vizes fázist kloroformmal egyszer mossuk, és a szerves fázisokat egyesítjük. A termék kloroformos oldatát 2,5 pH-értéken 1,5 liter vízzel kezeljük, és a vizes fázist elválasztjuk. A vizes fázis pH-ját 2,5-ről 7,5-re, majd 8,25-re állítjuk, ezután etilacetáttal extraháljuk az oldatot. Ezeket az extraktumokat eldobjuk, és végül a pH-t 9,9-re növeljük. A vizes fázist 2×825 ml etilacetáttal extraháljuk, az extraktumokat egyesítjük, és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítva 23,9 g terméket kapunk habszerű anyag alakjában.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,41 (3H) s, 2,70 (2H) m, 2,36 (6H) s és 2,10 (3H) s.

13. példa

4"-Dezoxi-4"-amino-oleandomicin

20 g 2'-acetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin 125 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 21,2 g ammóniumacetáttal kezeljük. A keletkező oldatot jégfürdőben lehűtjük, és 1,26 g nátriumcianobórhidriddel kezeljük. Ezután a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 600 ml víz és 600 ml dietiléter elegyére öntjük, pH-ját 8,3-ről 7,5-re állítjuk. Az éteres fázist elválasztjuk, és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumokat félretesszük és a vizes fázis pH-ját 8,25-re beállítjuk. Az ilyen pH-értéken készített dietiléteres és etilacetátos extraktumokat szintén félretesszük, és a pH-t 9,9-re növeljük. A dietiléteres és etilacetátos extraktumokat ezen a pH-értéken egyesítjük, egymást követően vízzel egy alkalommal és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az utóbbiakat 9,9 pH-értéken habszerű anyaggá betöményítjük, és 160 g szilikagélén kromatografáljuk, futtatószerként és kezdeti eluálószerként kloroformot használunk. 11 darab, 12 ml térfogatú frakció összegyűjtése után az eluálószer 5% metanol és 95% kloroform elegyére cseréljük. A 370. frakció után az eluálószer 10% metanol és 90% klo-

roform elegyére, és a 440. frakció után 15% metanol és 85% kloroform elegyére cseréljük. A 85–260. frakciókat egyesítjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Így 2,44 g kívánt terméket kapunk.

5 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 5,56 (1H) m, 3,36 (3H) s, 2,9 (2H) m és 2,26 (6H) s.

14. példa

4"-Dezoxi-4"-amino-oleandomicin

300 mg 2'-acetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin 25 ml metanollal készített oldatát éjszakán át szobahőmérsékleten, nitrogén atmoszférában keverjük. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, így 286 mg kívánt terméket kapunk fehér színű habszerű anyag alakjában.

20 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 5,56 (1H) m, 3,36 (3H) s, 2,90 (2H) m és 2,26 (6H) s.

15. példa

11-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

2,15 g 11-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és 2,31 g ammóniumacetát 15 ml metanollal készített oldatát $20\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, és 136 mg nátriumcianobórhidriddel kezeljük. A reakcióelegyet 45 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 60 ml víz és 60 ml dietiléter elegyére öntjük, és az elegy pH-ját 8,1-ről 7,5-re állítjuk. Az éteres fázist elválasztjuk és eldobjuk, a vizes fázis pH-ját 8,0-ra növeljük. Az elegyhez friss étert adunk, a vizes fázist kirázzuk és a szerves fázist eldobjuk. Ezután a pH-t 8,5-re állítjuk, és az eljárást megismételjük. Végül a pH-t 10,0-ra állítjuk, és az elegyhez 60 ml etilacetátot adunk. A vizes fázist eldobjuk, és az etilacetátos fázist 60 ml friss vízzel kezeljük. A vizes fázis pH-ját n vizes sósav-oldattal 6,0-ra állítjuk, és az etilacetátos fázist eldobjuk. A vizes fázist egymást követően 6,5, 7,0, 7,5, 8,0 és 8,5 pH-értéken etilacetáttal (60 ml) extraháljuk, és a szerves extraktumokat félretesszük. Végül a pH-t 10,0-ra emeljük, és a vizes fázist etilacetáttal extraháljuk. A 8,0, 8,5 és 10,0 pH-értéken kirázott extraktumokat egyesítjük, és vákuumban betöményítjük. Így 585 mg terméket kapunk fehér színű habszerű anyag alakjában, amely a 4"-epimer-párt tartalmazza.

40 MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,38 és 3,35 (3H) s szingulett, 2,31 és 2,28 (6H) 2 szingulett és 2,03 (3H).

16. példa

8,8a-Dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

60 1,86 g 8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és 2,1 ammóniumacetát 10 ml metanollal készített oldatához szobahőmérsékleten hozzáadunk 126 mg nátriumcianobórhidridet. Egy óra múlva a reakcióelegyet $0\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük, és 2,5 órán át keverjük. Ezután a reakcióelegyet 60 ml víz és 60 ml dietiléter ele-

gyébe öntjük, és pH-ját 7,5-re állítjuk. Az éteres fázist eldobjuk, a vizes fázist egymás után 8,0-ra, majd 8,5 pH-értékre állítjuk, mindkét pH-érték beállítása után éterrel extraháljuk. Végül a vizes fázis pH-ját 10,0-ra állítjuk, és az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos extraktumhoz friss vizet adunk, és pH-ját 6,0-ra állítjuk. Az etilacetátos fázist eldobjuk, a vizes fázist pedig egymást követően 6,5, 7,0, 8,0, 8,5 és 10,0 pH-értékre állítjuk. A vizes fázist minden egyes pH-beállítás után etilacetáttal extraháljuk. A 7,5, 8,0 és 10,0 pH-értéken készített etilacetátos extraktumokat egyesítjük, és habsterű anyaggá betöményítjük. Ezt etilacetátban feloldjuk, és 5,5 pH-értéken friss vízzel extraháljuk. A savas vizes fázist egymást követően újra 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0 és 10,0 pH-értékre állítjuk, és minden egyes pH-beállítás után dietiléterrel extraháljuk. A 7,5, 8,0 és 10,0 pH-értékeken készített éteres extraktumokat egyesítjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Ily módon 166 mg kívánt terméket kapunk.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 5,48 (1H) m, 3,40 (3H) s és 2,30 (6H) s.

17. példa

11-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

5,0 g 11-acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin és 5,2 g ammóniumacetát 30 ml metanolal készített és 20 °C-ra hűtött oldatához 300 mg nátriumcianobórhidridet adunk. A reakcióelegyet egy órán át keverjük szobahőmérsékleten, majd 120 ml víz és 120 ml dietiléter elegyébe öntjük. A vizes fázis pH-ját egymást követően 7,5, 8,0, 8,5 és 10,0 értékre állítjuk, és minden egyes pH-beállítás után etilacetáttal extraháljuk. A 10,0 pH-értéken kapott végső szerves extraktumot vízzel kezeljük, és pH-ját 6-ra állítjuk. A vizes fázist újra a fenti módon kezeljük, pH-ját 7,0, 7,5, 8,0, 8,5 és 10,0 értékre állítjuk, és a pH-beállítás után etilacetáttal extraháljuk. A 8,0, 8,5 és 10,0 pH-értéken kapott etilacetátos extraktumokat egyesítjük, és vákuumban betöményítjük. Így 1,5 g kívánt terméket kapunk.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,38 (3H) s, 2,30 (6H) s, 2,05 (3H) s és 0,65 (4H) m.

18. példa

11,2'-Diacetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicin

1 g, izopropanollal mosott Raney-nikkel 25 ml, 250 mg, 11,2'-diacetil-4"-dezoxi-4"-oxo-oleandomicin-0-acetiloximot tartalmazó izopropanollal készített szuszpenzióját éjszakán át hidrogén atmoszférában, szobahőmérsékleten rázzuk 3,5 att kezdeti nyomáson. Ezután a reakcióelegyet leszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. Így 201 mg kívánt terméket kapunk.

A 201 mg terméket egy órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával 10 ml metanolban, így 11-acetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicint kapunk, amely azonos a 11. példa termékével.

19. példa

11-Acetil-4"-dezoxi-4"-dimetilamino-oleandomicin

2 g 11-acetil-4"-dezoxi-4"-amino-oleandomicint, 1 g, 10% palládiumot tartalmazó aktív szenet és 2,06 ml formaldehid-oldatot hozzáadunk 40 ml metanolhoz, és a reakcióelegyet éjszakán át hidrogén atmoszférában rázzuk 3,5 att kezdeti nyomáson. Ezután a kimerült katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A visszamaradó terméket (1,97 g) 40 g szilikagélen kromatografáljuk, kezdeti eluensként kloroformot használunk. A 25. frakció után, ahol a frakciók 650–650 cseppből állnak, az eluenst 3% metanolt tartalmazó kloroformra cseréljük. A 36–150. frakciókat összegyűjtjük, és vákuumban betöményítjük. Így 704 mg kívánt terméket kapunk fehér színű habsterű anyag alakjában.

MMR-spektrum (δ , CDCl_3): 3,33 (3H) s, 2,63 (2H) m, 2,30 (12H) s és 2,10 (3H) s.

A) előállítás

2'-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-oleandomicin

25

1a 2'-Acetil-8,8a-dezoxi-oleandomicin

250 ml térfogatú, háromnyakú gömblombikba bemérünk 10 g cinkport és 1 g higany(II)kloridot. Miután azokat jól összekevertük, 25 ml n sósav-oldatot adagolunk a lombikba, és az elegyet 15 percen át erőteljesen keverjük. A vizes felüliszót eltávolítjuk, és újra 25 ml n sósav-oldatot adagolunk be, és a lombikot széndioxid atmoszféra alá helyezük. 50 g krómtriklorid 65 ml n sósav-oldattal készített, leszűrt oldatát gyorsan hozzáadjuk a cinkamalgámhoz. Az elegyet egy órán át széndioxid atmoszférában keverjük, ezalatt az idő alatt világoskék szín fejlődik ki, ami a króm(II)klorid jelenlétét mutatja. A keverést egy óra múlva abbahagyjuk, és a cinkamalgámot a lombik fenekére hagyjuk leülepedni.

Mechanikus keverővel ellátott, 600 ml térfogatú, háromnyakú gömblombikra szerelt csepegtetőlécsérbe 29,2 g 2'-acetil-oleandomicin 200 ml acetonnal és 100 ml vízzel készített oldatát helyezük. A lombikba széndioxid atmoszférában, keverés közben beadagoljuk a 2'-acetil-oleandomicin oldatát és az előzőleg előállított króm(II)klorid-oldatot. Az oldatokat egyidejűleg adagoljuk olyan sebességgel, hogy az adagolás ugyanabban az időpontban fejeződjön be. Az adagolás körülbelül 12 percet vesz igénybe. Ezután a reakcióelegyet 35 percen át keverjük szobahőmérsékleten, majd 100 ml vizet és 100 ml etilacetátot adunk hozzá, és a keverést 15 percen át folytatjuk. Ezután az etilacetátos fázist elválasztjuk és 80 ml vízzel mossuk. Ezután az etilacetátot elválasztjuk, a vizes extraktumokat egyesítjük, és 100 ml friss etilacetáttal mossuk. Az etilacetátos fázist elválasztjuk, és 100 ml vízzel mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes mosófolyadékokat egyesítjük, és 75 g nátriumkloriddal kezeljük. Az elváló további etilacetát mennyiséget leszűrjük, és egyesítjük a többi etilacetátos extraktummal. Az egyesített etilacetátos extraktumokhoz vizet adunk, és az elegy pH-ját nátriumhidrogénkarbonáttal 8,5-re állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal, végül vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk. Szűrés és az

oldószeres csökkentett nyomáson végzett lepárlása után fehér színű szilárd anyagot kapunk, ezt etilacetát és heptán elegyből kristályosítjuk. Így 8,4 g kívánt terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 183,5–185 °C.

Elemzési eredmények $C_{37}H_{63}O_{13}N$ összegképletre: számított: C: 62,2%; H: 9,0%; N: 2,0%; talált: C: 62,0%; H: 8,9%; N: 2,0%.

MMR-spektrum (δ , $CDCl_3$): 5,62 (1H) s, 5,58 (1H) s, 3,43 (3H) s, 2,36 (6H) s és 2,08 (3H) s.

1b 2'-Acetil-8,8a-dezoxi-8,8a-dihidro-oleandomicin

4,0 g súlyú alumíniumfóliát 0,6 cm nagyságú darabokra vágunk, ráöntünk 290 ml vizes higany(II)klorid-oldatot és 30–45 másodpercen át keverjük. Ezután az oldatot dekantáljuk, és az amalgámzott alumíniumot egymást követően vízzel kétszer, izopropanollal egyszer és tetrahidrofuránnal szintén egy alkalommal mossuk. Ezután az alumínium darabokat 45 ml tetrahidrofurán, 45 ml izopropanol és 10 ml víz elegyére helyezük, majd jégfürdőben 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezután az amalgámzott alumíniumhoz 2,0 g 8,8a-dezoxi-2'-acetil-oleandomicin tetrahidrofurán, izopropanol és víz elegyével készített oldatát csepegtetjük olyan sebességgel, hogy az elegy hőmérséklete 0 °C maradjon. Az adagolás befejezése után a fürdőt eltávolítjuk, és a reakcióelegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a szilárd anyagokat kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot etilacetát és víz elegyével kezeljük, és pH-ját telített vizes nátriumkarbonát-oldattal 9,0-ra állítjuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel és telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, és nátriumszulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása után 2,27 g kívánt terméket kapunk.

B) előállítás

2a 11,2'-Diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-oleandomicin

Lánggal kiszárított, 200 ml térfogatú, csepegtetőtölcsérral, mágneses keverővel és nitrogéngázbevezetőcsővel ellátott háromnyakú lombikba 16,4 g trimetilszulfononiumjodidot és 3,4 g 50%-os, olajjal készített nátriumhidrid diszperziót adagolunk. Az anyagokat jól összekeverjük, majd a csepegtetőtölcséren keresztül 43,2 ml dimetilszulfoxidot adagolunk a lombikba. Egy óra múlva, amikor a hidrogénfejlődés már leállt, a szuszpenziót 5–10 °C hőmérsékletre hűtjük, és 10 perc alatt hozzáadjuk 22,6 g 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-oleandomicin 32 ml tetrahidrofuránnal és 16 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatát. A szuszpenziót 90 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd 300 ml vízbe öntjük, és 2 × 300 ml etilacetáttal extraháljuk. A szerves extraktumokat vízzel, majd telített vizes nátriumklorid-oldattal mossuk, vízmentes nátriumszulfát felett szárítjuk, szűrjük és csökkentett nyomáson szárazra pároljuk. A maradékot éterből kristályosítva 8,9 g 11,2'-diacetil-8,8a-dezoxi-8,8a-metilén-oleandomicint kapunk.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás a (IV), (V) és (VI) általános képletű 4*-amino-epimer vegyületek előállítására — ahol
- 5 R és R_1 hidrogénatomot vagy 2–3 szénatomos alkanoilcsoportot,
- R_2 hidrogénatomot vagy metilcsoportot és
- R_3 hidrogénatomot vagy 1–6 szénatomos alkilcsoportot jelent, azzal a feltétellel, hogy ha R_2 metilcsoportot képvisel, R_3 metilcsoportot jelent,
- 10 azzal jellemezve, hogy valamely (I), (II) vagy (III) általános képletű vegyületet — ahol
- R és R_1 hidrogénatomot vagy 2–3 szénatomos alkanoilcsoportot jelent és
- 15 X jelentése $=NR_3$ csoport, ahol R_3 jelentése a tárgyi körben megadott, vagy $=N-OH$, $=N-OCH_3$
- 20 vagy $=N-\overset{\text{O}}{\parallel}{OC}-CH_3$ csoport — redukálunk és
- a) ha X $=N-OH$, $=N-OCH_3$ vagy
- $=N-\overset{\text{O}}{\parallel}{OC}-CH_3$ csoportot jelent, a redukciót katalitikus hidrogénezéssel végezzük,
- 25 b) ha X $=NR_3$ csoportot — ahol R_3 jelentése a tárgyi körben megadott — vagy az iminocsoportot in situ állítjuk elő a megfelelő (I), (II) és (III) általános képletű ketonokból, ahol a képletekben X oxigénatomot jelent, az említett keton és valamely szerves sav ammónium- vagy aminosójának a kondenzálásával, majd redukálásával, előnyösen fémhidriddel és kívánt esetben
- 30 c) ha R vagy R_1 hidrogénatomot jelent, azt alkanoilcsoporttá és/vagy ha R vagy R_1 alkanoilcsoportot jelent, azt hidrogénatommá alakítjuk.
- 35

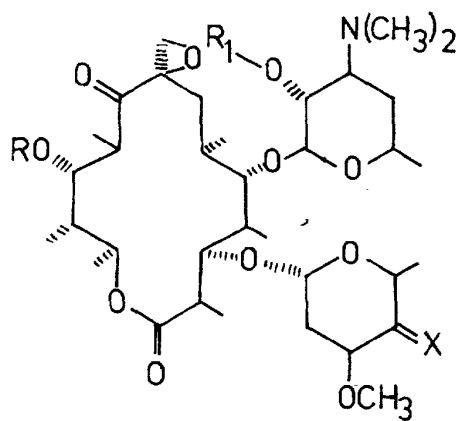
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy olyan (I), (II) vagy (III) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk,
- 40 amelyben X $=N-OH$, $=N-OCH_3$ vagy
- $=N-\overset{\text{O}}{\parallel}{OC}-CH_3$ csoportot jelent és a redukciót katalitikus hidrogénezéssel végezzük.
- 45

3. A 2. igénypont szerinti a) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a redukciót hidrogénnel valósítjuk meg Raney-nikkel, aktív szénre felvitt palládium vagy platinaoxid jelenlétében.
- 50

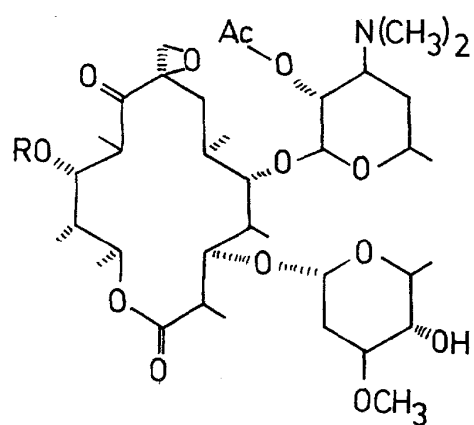
4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy olyan (I), (II) vagy (III) általános képletű kiindulási anyagot alkalmazunk, amelyben X $=NR_3$ csoportot — ahol R_3 jelentése a már megadott — vagy a rövidszénláncú alkánkarbonsav ammónium- vagy aminosóját, előnyösen az ammónium- vagy amin-acetátot feleslegben alkalmazzuk.
- 55

5. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy redukálószerként nátriumcianobórhidridet alkalmazunk.

7 db ábraoldal

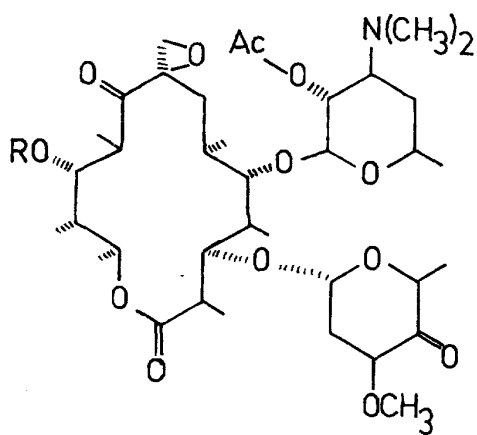


(I)

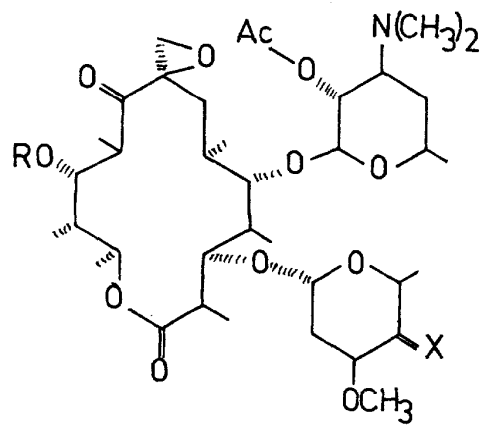


(IA)

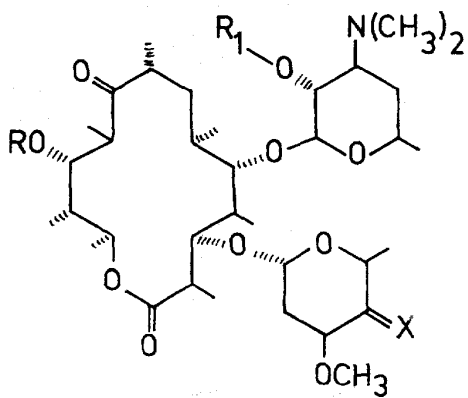
179744
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 H 5'06
 C 07 H 17/08



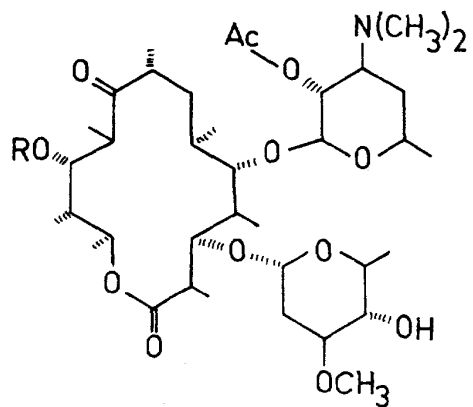
(IB)



(IC)

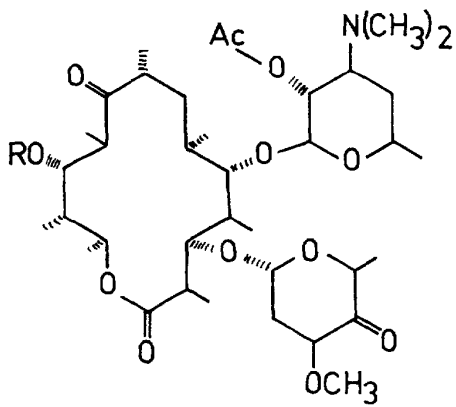


(II)

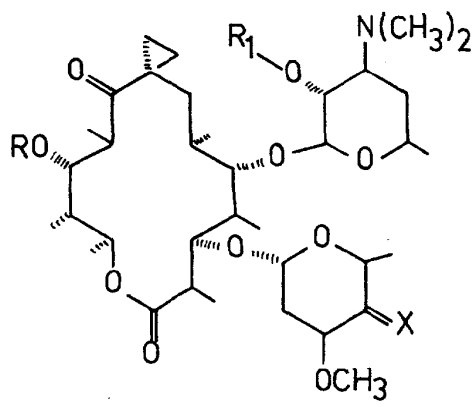


(II A)

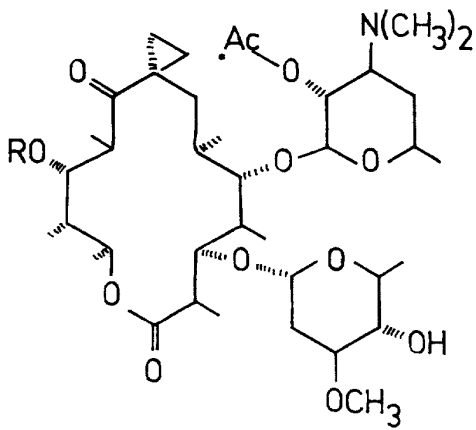
179744
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 H 5,06
 C 07 H 17,08



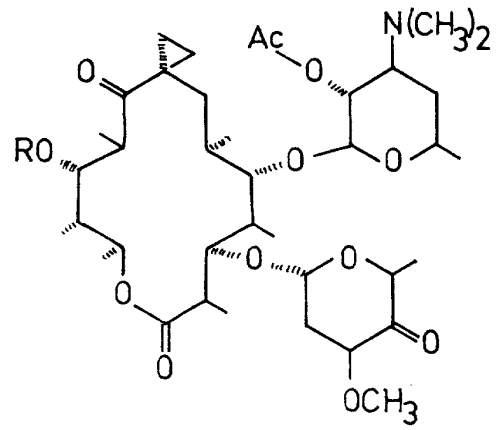
(II B)



(III)

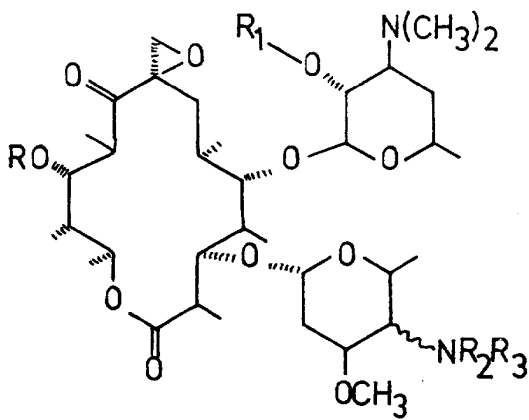


(III A)

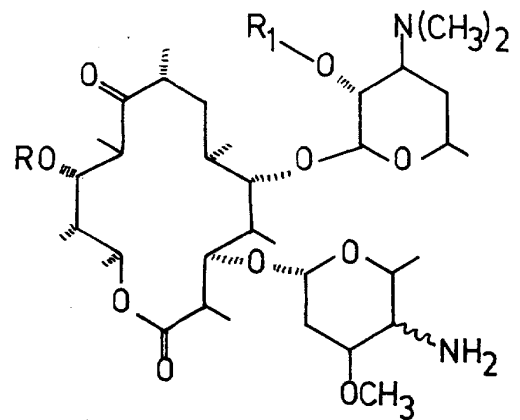


(III B)

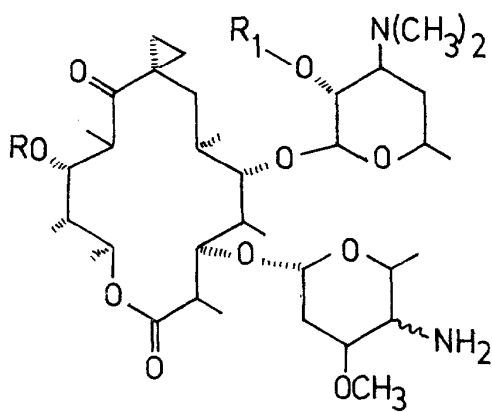
179744
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 H 5/06
 C 07 H 17/08



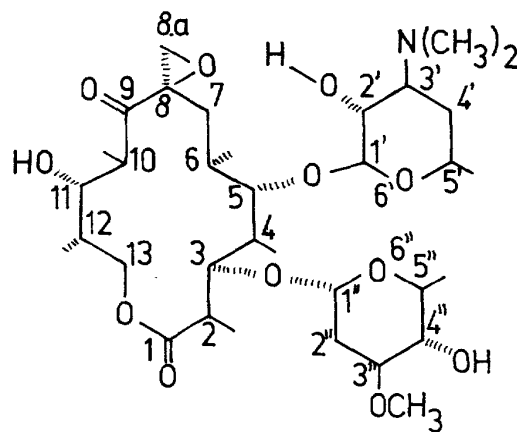
(IV)



(V)

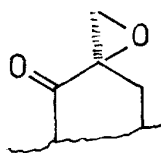


(VI)

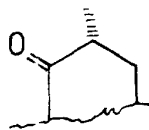


(VII)

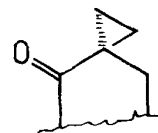
179744
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 H 5'06
 C 07 H 17'08



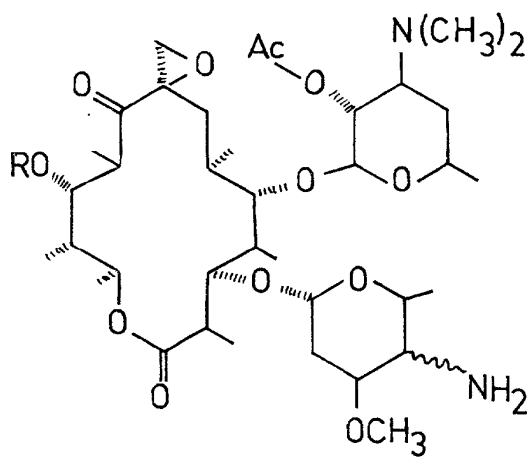
(VIII)



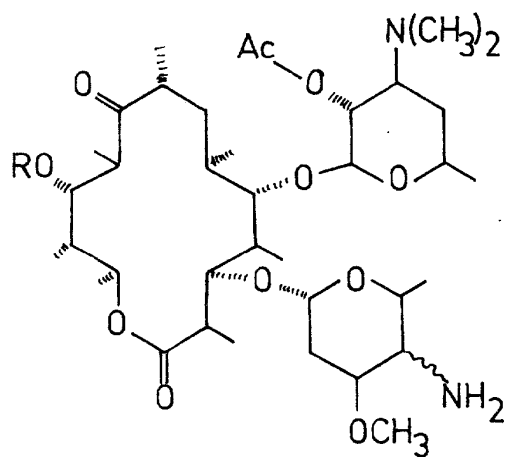
(IX)



(X)

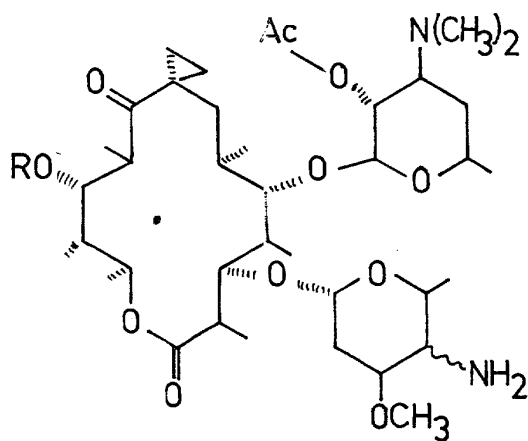


(IV A)



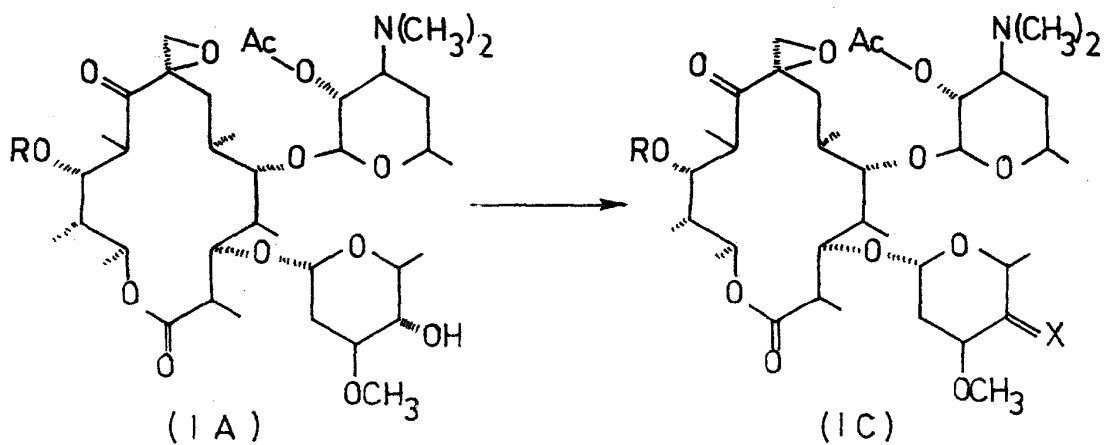
(V A)

179744
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 H 5:06
 C 07 H 17:08

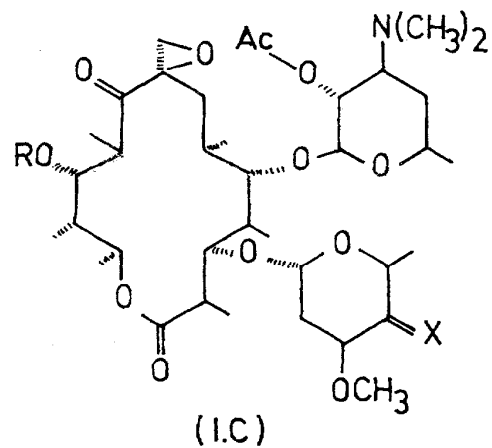


(VI A)

A, Reakcióvázlat

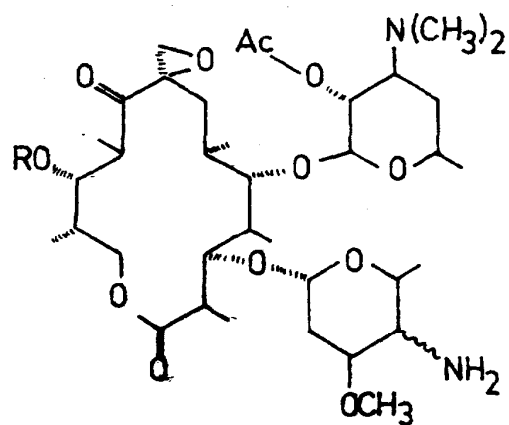


(I)

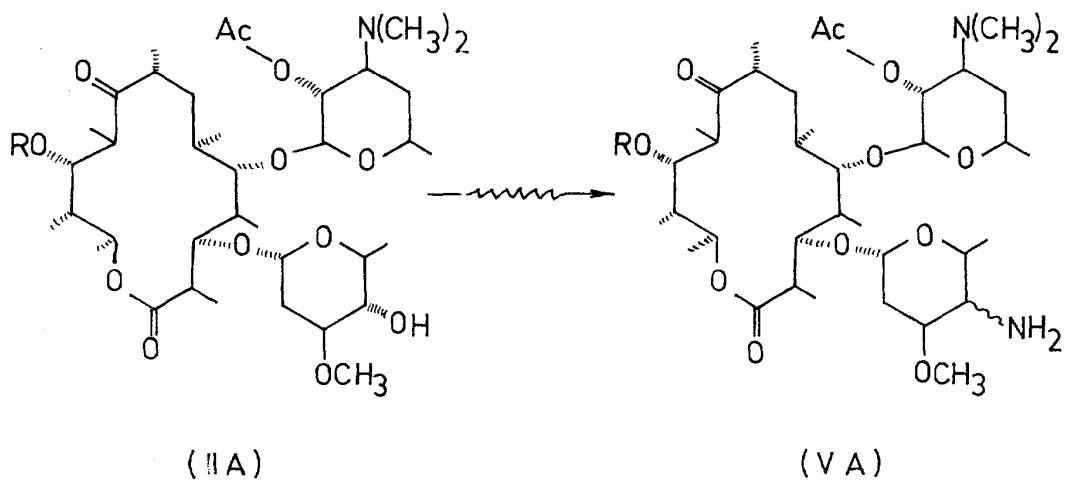


179744
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 5/06
C 07 H 7/08

(I)



B, Reakcióvázlat



C, Reakcióvázlat

179744
Nemzetközi osztályozás:
C 07 H 5.06
C 07 H 17.08

