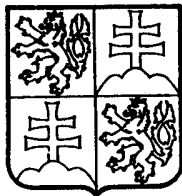


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 02195-91.A

(13) A3

(22) 16.07.91

(32) 18.07.90

(31) 90/1409

(33) YU

(40) 18.03.92

5(51) A 61 K 31/71,
C 07 D 267/00,
405/14
//(A 61 K 31/71,
A 61 K 31:35),
(C 07 D 267/00,
C 07 D 309:02)

(71) PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA, PREHRAMBENA I KOZMETIČKA INDUSTRIJA, s.p.o., Zagreb, YU

(72) Kobrehel Gabrijele, Zagreb, YU
Djokič Slobodan, Zagreb, YU
Lazarevski Gorjana, Zagreb, YU

(54) O-methylderiváty azithromycinu A, způsob jejich
přípravy a meziprodukty pro jejich přípravu a
jejich použití při přípravě farmaceutik

(57) Vynález sa týká O-methyl-derivátů azithromycinu A
obecného vzorce I, kde
Ia $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=CH_3$, $R^4=R^5=H$
Ib $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=R^4=CH_3$, $R^5=H$
Ic $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=R^5=H$, $R^4=CH_3$
Id $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=R^4=R^5=CH_3$
Ie $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=CH_3$
If $R^1=R^2=R^5=H$, $R^3=R^4=CH_3$
Ig $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=CH_3$
Ih $R^1=R^2=H$, $R^3=R^4=R^5=CH_3$
Ii $R^1=R^4=R^5=H$, $R^2=R^3=CH_3$
Ij $R^1=R^5=H$, $R^2=R^3=R^4=CH_3$
Ik $R^1=R^3=R^5=H$, $R^2=R^4=CH_3$
Il $R^1=H$, $R^2=R^3=R^4=R^5=CH_3$,
jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s
anorganickými nebo organickými kyselinami,
způsobů jejich přípravy a jejich použití při
přípravě antibakteriálních farmaceutických
přípravků.

- 1 -

PŘÍL. PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	ÚRAD	04 1 5 9 5	09. IX. 91
	PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	DOSUD	

O-Methylderiváty azithromycinu A, způsob jejich přípravy a meziprodukty pro jejich přípravu a jejich použití při přípravě farmaceutik

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových, semisyntetických makrolidových antibiotik azalidové skupiny, zejména O-methylderivátů azithromycinu A a jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu a meziproduktů pro jejich přípravu a jejich použití při přípravě farmaceutik, která jsou zejména indikována jako antimikrobiální činidla.

Dosavadní stav techniky

Erythromycin A je makrolidové antibiotikum, jehož struktura je charakterizována 14-ti členným aglykonovým kruhem, majícím ketoskupinu v poloze C-9/Bunch R.L. a spol., US patent 2653899; 9/1953/; dosud byl hlavním makrolidovým antibiotikem při léčení infekcí u lidí. Nicméně se v kyselém prostředí snadno převádí na anhydroerythromycin, který je C-6/C-12 inaktivním metabolitem spiroketální struktury /Kurath P. a spol., Experientia 1971, 27 362/. Bylo zjištěno, že spirocyklizace erythromycinu A je úspěšně inhibována chemickou transformací C-9/S/ a C-9/R/ ketonů až do získání C-9 oximů /Djokič S. a spol., Tetrahedron Lett., 1967, 1945/ nebo C-9/R/ aminů /Egan R.S. a spol., J.Org.Chem, 1974, 39, 2492/, nebo eliminací C-9 ketonu za rozevření aglykonového kruhu /Kobrehel G. a spol., US patent 4328334, 5/1982/. Tento Beckmannův přesmyk oximů erythromycinu A, následovaný redukcí získaného iminoetheru /Djokič S. a spol., J.Chem.Soc.Perkin Trans 1, 1986, 1881/ poskytuje 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A /9-deoxo-9a-aza-9a-homo-erythromycin A/, který je prvním 15-ti členným makrolidovým antibiotikem azalidové skupiny. Methylovaní nově zavedené sekundární aminoskupiny v aglykonovém kruhu

formaldehydem za přítomnosti kyseliny mravenčí modifikovanou Eschweiler-Clarkovou metodou /Kobrehel G. a Djokić S., BE patent 892357, 7/1982/, nebo chráněním aminoskupin konverzí na odpovídající N-oxidy, s následující alkylací a redukcí získaných N-oxidů /Bright G., US patent 4474768/, se získá N-methyl-11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A /9-deoxo-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A /IUPAC Nomenklatura organické chemie, 1979, 68-70/, 459, 500-503/, který byl klinicky testován pod nevhodným názvem azithromycin. Ve srovnání s výchozím antibiotikem, azithromycin vykazuje zlepšenou stabilitu v kyselém mediu, a také in vitro zlepšenou účinnost vůči gram-negativním mikroorganismům a signifikantně vyšší koncentraci ve tkáních a byl vždy proto testován na možnost jedno denní dávky /Ratshema J. a spol., Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 1939/.

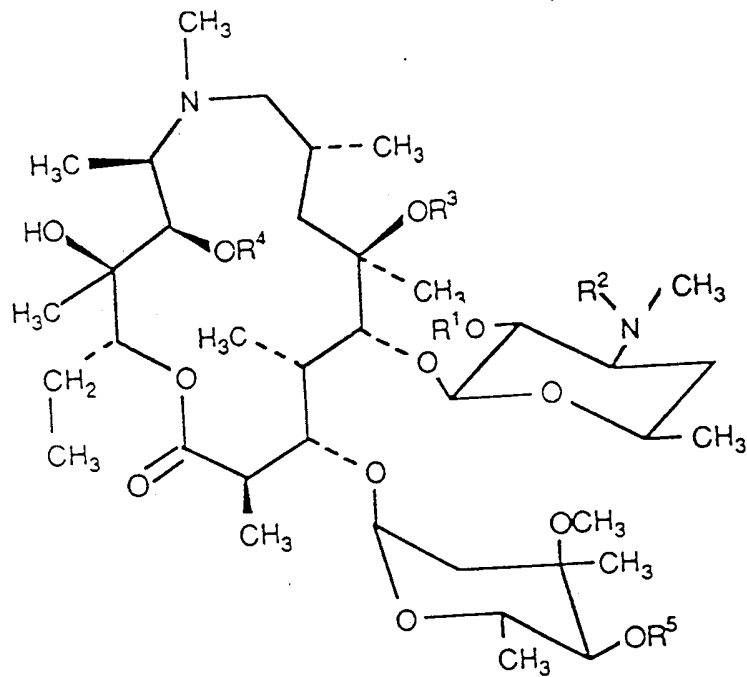
Dále je známo, že C-6/C-12 spiro-cyklizace erythromycinu A je úspěšně inhibována působením O-methylace hydroxyskupiny v C-6 poloze aglykonového kruhu /Watanabe Y. a spol., US patent 4331803, 5/1982/. Reakce erythromycinu A s benzylchlorformiátem, následovanou methylací získaného 2'-O,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-derivátu, do eliminace chránících skupin v polohách 2'- a 3'- jakož i N-methylace 3'-methylaminoskupiny za redukčních podmínek, poskytuje, navíc k 6-O-methyl-erythromycinu A, také významná množství 11-O-methyl- a 6,11-di-O-methyl-erythromycinu A /Morimoto S. a spol., J.Antibiotics 1984, 37, 187/. Vyšší selektivity se dosáhne předchozí oximací C-9 ketonů a O-methylací odpovídajících substituovaných nebo nesubstituovaných benzyloximinoderivátů /Morimoto S. a spol., US patent 4680368, 7/1987/. 6-O-methyl-erythromycin A je klinicky testován pod nevhodným názvem clarithromycin. Ve srovnání s erythromycinem A, clarithromycin vykazuje zlep-

šenou in vitro účinnost vůči gram-pozitivním mikroorganismům /Kirist H.A. a spol., Antimicrobial Agents and Chemother., 1989, 1419/.

Ve stavu techniky nebyly nalezeny práce týkající se O-methylderivátů azithromycinu A.

Podstata vynálezu

Prvním objektem předloženého vynálezu jsou nové O-methylderiváty azithromycinu A obecného vzorce I

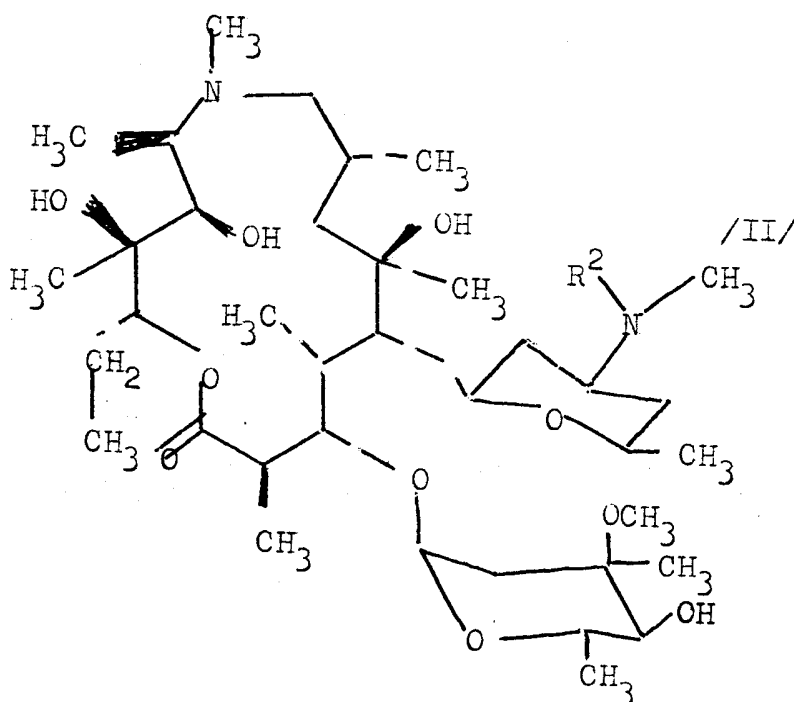


kde

- Ia $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^3 = \text{CH}_3, R^4 = R^5 = \text{H}$
 Ib $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^3 = R^4 = \text{CH}_3, R^5 = \text{H}$
 Ic $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^3 = R^5 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3$
 Id $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$
 Ie $R^1 = R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}, R^3 = \text{CH}_3$
 If $R^1 = R^2 = R^5 = \text{H}, R^3 = R^4 = \text{CH}_3$
 Ig $R^1 = R^2 = R^3 = R^5 = \text{H}, R^4 = \text{CH}_3$
 Ih $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$
 Ii $R^1 = R^4 = R^5 = \text{H}, R^2 = R^3 = \text{CH}_3$
 Ij $R^1 = R^5 = \text{H}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{CH}_3$
 Ik $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}, R^2 = R^4 = \text{CH}_3$
 II $R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

z jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyseliny.

Dalším objektem předloženého vynálezu je způsob přípravy O-methylderivátů azithromycinu A obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí, při kterém se azithromycin nebo jeho dihydrát /Djokić S. a spol., J.Chem.Research/S/, 1988, 152-153; /M/ 1988 1239-12621/ obecného vzorce II



kde

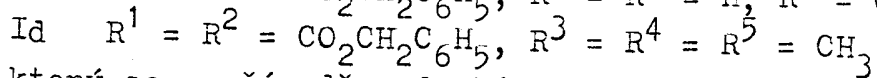
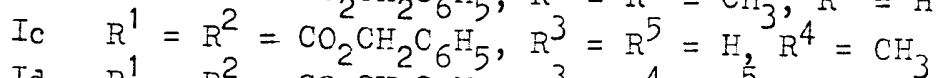
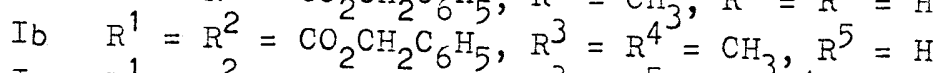
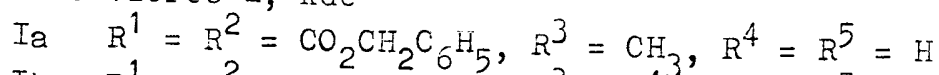
IIa $R^1 = H$, $R^2 = CH_3$,

nechá reagovat s benzylochlorformiátem za přítomnosti přebytku vhodné báze, např. hydrogenuhličitanu sodného, v inertním reakčním rozpouštědle, např. benzenu, při teplotě 25 °C až 60 °C po dobu 3 až 24 hodin, v závislosti na reakční teplotě, s následující O-methylací hydroxyskupin v polohách C-6, C-11 a C-4" nového, dosud nepopsaného meziproduktu 2'-O,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-čemethylazithromycinu A obecného vzorce II,

kde

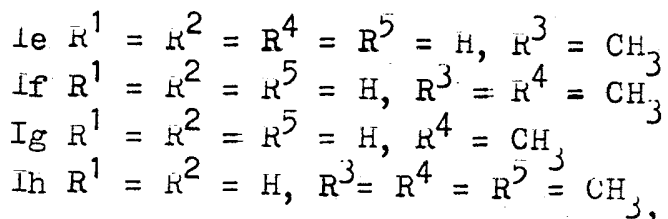
IIb $R^1 = R^2 = CO_2CH_2C_6H_5$,

s 1 až 18 molárním přebytkem vhodného methylačního činidla, např. methyljodidu, dimethylsulfátu, methylmethan-sulfonátu nebo methyl-p-toluensulfonátu, za přítomnosti vhodné báze, např. hydridu sodného, vodného hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného, ve vhodném rozpouštědle, např. dimethylsulfoxidu nebo N,N-dimethylformamidu, nebo jejich směsích s rozpouštědlem inertním vůči reakci, např. tetrahydrofuranem, acetonitrilem, ethylacetátem, 1,2-dimethoxyethanem, při teplotě 0 °C až teplotě místnosti, po dobu 3 až 30 hodin, za vzniku směsi O-methyl-2'-0,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-azithromycinu A obecného vzorce I, kde

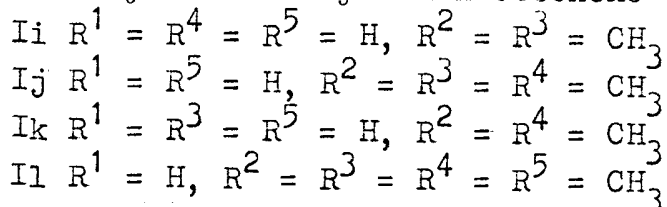


který se popřípadě podrobí

A/ separaci na sloupci silikagelu /Silika gel 60, Merck Co., 70-230 mesh/ za použití systému rozpouštědel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /90:9:0,5/, čímž se získá chromatograficky homogenní sloučeniny vzorce Ia o R_f 0,660, Ib o R_f 0,811, Ic o R_f 0,843 a Id o R_f 0,881, které se postupně podrobí eliminaci chránících benzyloxykarbonylových skupin v polohách 2'- a 3'- působením hydrogenolýzy v roztoku nižších alkoholů, např. methanolu nebo ethanolu, za přítomnosti katalyzátoru, např. palladiové černi nebo palladia na uhlí, v atmosféře vodíku při tlaku 0,1 až 2 MPa, za míchání reakční směsi po 2 až 10 hodin, při teplotě místnosti, čímž se získá po odfiltrování katalyzátoru a izolaci produktu běžnou pH-gradientovou extrakční metodou /pH 5,0 a pH 9,0/, z vody vhodným hydrofobním rozpouštědlem, např. chloroformem, dichlormethanem, ethylacetátem atd., O-methyl-N-demethyl-azithromycin A vzorce I, kde



tyto deriváty se pak podrobí redukční N-methylaci 3'-methylamino skupiny 1 až 3 ekvivalenty formaldehydu /37%/ za přítomnosti stejného nebo dvojnásobného množství kyseliny mravenčí /98 až 100 %/ nebo jiného zdroje vodíku, v reakčním inértním rozpouštědle vybraném z halogenovaných uhlovodíků, např. chloroformu nebo nižších alkoholů, např. methanolu nebo ethanolu, nižších ketonů, např. acetonu, při teplotě refluxu reakční směsi po dobu 2 až 8 hodin, čímž se získá ¹po izolaci produktu běžnými pH-gradientovými extrakčními metodami /pH 5,0 a pH 9,0/ deriváty O-methyl-azithromycinu A obecného vzorce I



nebo

B/ se eliminací chránící benzoylkarbonylové skupiny v poloze 2'- a 3'- hydrogenolýzou jak je popsáno pod A/, získá směs 6-O-methyl- /Ie/, 6,11-di-O-methyl- /If/, 11-O-methyl- /Ig/ a 6,11,4"-tri-O-methyl-N-demethylazithromycinu A /Ih/, která se podrobí redukční N-methylaci formaldehydem /37 %/ za přítomnosti kyseliny mravenčí /98-100%/ , nebo jiného zdroje vodíku, jak je popsáno pod A/, ze získá směs 6-O-methyl- /Ii/, 6,11-di-O-methyl- /Ij/, 11-O-methyl- /Ik/ a 6,11,4"-tri-O-methyl-azithromycinu A /Il/, která se podrobí dělení na sloupci silikagelu s rozpouštědlovým systémem $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ /90:9:0,5/, získá ¹se tak chromatograficky homogenní /TLC, stejný rozpouštědlový systém/ O-methylderiváty azithromycinu A /Ii/ s R_f 0,346 /Ij/ a R_f 0,393 /Ik/ , s R_f 0,428 a Il s R_f 0,456.

Farmaceuticky přijatelné adiční sole sloučenin obecného vzorce I se získají reakcí O-methylderivátů azithromycinu A vzorce I s alespoň ekvimolárním množstvím odpovídající organické nebo anorganické kyseliny, kterou například může být chlorovodík, jodovodík, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina trifluoroctová, kyselina maleinová, kyselina citronová, ethyljantarová kyselina, jantarová kyselina, methansulfonová kyselina, benzensulfonová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, laurylsulfonová kyselina a podobně, v rozpouštědle inertním vůči reakci. Adiční soli se izolují filtrací, pokud jsou nerozpustné v použitém reakčním inertním rozpouštědle, nebo srážením působením nerozpouštědla, nejčastěji lyofilizačním postupem.

O-Methyl-deriváty azithromycinu A vzorců Ii - II a jejich farmaceuticky přijatelné sole mají významnou antimikrobiální aktivitu. Předběžná antibakteriální in vitro aktivita 6-O-methyl-azithromycinu A vzorce Ii byla stanovena seriemi gram-pozitivních a gram-negativních testovaných bakterií a klinických izolátů ve srovnání s erythromycinem A. Stanovení bylo provedeno metodou ředění ve zkumavce. Zkoušky byly provedeny s 24hodinovými kulturami standardních kmenů a čerstvě izolovaných kmenů z klinických vzorků v bujONU z mozku a srdce. Výsledky jsou vyjádřeny jako minimální inhibiční koncentrace nebo baktericidní koncentrace /MIC a MBC v $\mu\text{g/ml}$ /, jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2 a je zřejmé, že 6-O-methyl-azithromycin A má poněkud zlepšenou aktivitu u zkoušených kmenů ve srovnání s erythromycinem A.

V tabulce 3 jsou uvedeny in vitro testy 6-O-methyl- /Ii/, 6,11-di-O-methyl- /Ij/, 11-O-methyl- /Ik/ a 6,11,4"-

tri-O-methyl-azithromycin A /I1/ ve srovnání s azithromycinem. Minimální inhibiční koncentrace /MIC, $\mu\text{g/ml}$ / stanovené na seriích standardních bakteriálních kmenů ukazují, že 6-O-methyl-azithromycin A /Ii/ je dvakrát aktivnější u *Bacillus subtilis* NCTC 8241 a *Sarcina lutea* ATCC 9341 a čtyřikrát aktivnější u *Micrococcus flavus* ATCC 6538 P vzhledem k azitromycinu. Výrazně vyšší aktivitu také vykazuje 11-O-methyl-azithromycin A /Ik/. Většina ze zkoušených bakteriálních kmenů byla 2 až 4krát citlivější ve srovnání s původním antibiotikem.

Dalším hlediskem předloženého vynálezu je poskytnutí farmaceutik, obsahujících fyziologicky přijatelnou dávku nových sloučenin podle předloženého vynálezu. Sloučeniny Ii-I1 jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli mohou být použity jako terapeutická činidla při léčení lidských nebo zvířecích infekčních chorob způsobených gram-pozitivními bakteriemi, mykoplasmy nebo patogenními bakteriemi, které jsou citlivé na sloučeniny Ii - I1. Sloučeniny Ii - I1 a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole mohou být podávány orálně nebo parenterálně, např. ve formě s.c. nebo i.m. injekcí, tablet, kapslí, prášků a podobně, připravených běžnými farmaceutickými způsoby.

Tabulka 1

Antibakteriální in vitro aktivita 6-O-methyl-azithromycinu A /Ii/ ve srovnání s erythromycinem A

Testovaný organismus	erythromycin A		6-O-methyl-azithromycin A /Ii/	
	MIC	MBC	MIC	MBC
Staphylococcus aureus				
ATCC 6538-P	0,2	0,8	0,2	0,4
Streptococcus faecalis				
ATCC-8043	0,2	0,8	0,2	0,4
Sarcina lutea				
ATCC-9341	0,2	0,4	0,1	0,2
Escherichia coli				
ATCC 10536	50	>50	1,6	3,2
Klebsiella pneumoniae				
NCTC-10499	>50	>50	12,5	50
Pseudomonas aeruginosa				
NCTC-10490	>50	>50	>50	>50

Substrát: bujon z mozku a srdce

Inkubace: 24 hodin, 37 °C

MIC: minimální inhibiční koncentrace / µg/ml/

MBC: minimální baktericidní koncentrace / µg/ml/

Tabulka 2

Antibakteriální in vitro aktivita 6-O-methyl-azithromycinu A /Ii/ ve srovnání s erythromycinem A u klinických izolátů

Testovaný organismus	erythromycin A		6-O-methyl-azithromycin A /Ii/	
	MIC	MBC	MIC	MBC
Staphylococcus aureus				
10099	0,1	0,2	0,05	0,1
Staphylococcus saprophyticus				
3947	0,4	0,8	0,4	0,8
Streptococcus faecalis				
10390	0,8	3,1	0,8	3,1
Staphylococcus aureus				
10097	0,1	0,4	0,05	0,4
Streptococcus pneumoniae				
4050	0,1	0,4	0,025	0,1
Haemophilus influenzae				
4028	0,05	0,2	0,05	0,2

Substrát: bujon z mozku a srdce

Inkubace: 24 hodin, 37 °C

MIC: minimální inhibiční koncentrace / μ g/ml/

MBC: minimální baktericidní koncentrace / μ g/ml/

Tabulka 3

Antibakterální in vitro aktivita nových O-methyl-azithromycin A derivátů ve srovnání s azithromycinem

Testovaný kmen	MIC / $\mu\text{g/ml}$ /				
	IIa	Ii	II	Ik	II
<i>Micrococcus flavus</i>					
ATCC 6538P	1,56	0,39	1,56	0,2	3,125
<i>Corynebacterium xerosis</i>					
NCTC 9755	6,25	12,5	12,5	1,56	25,0
<i>Staphylococcus aureus</i>					
ATCC 10240	0,39	0,79	0,78	0,1	3,125
<i>Bacillus subtilis</i>					
NCTC 8241	0,39	0,2	0,78	0,1	3,125
<i>Bacillus pumilus</i>					
NCTC 8241	0,2	0,2	0,78	0,05	3,125
<i>Bacillus cereus</i>					
NCTC 10320	0,39	0,78	1,56	0,1	3,125
<i>Sarcina lutea</i>					
ATCC 9341	0,05	0,0125	0,05	0,0125	0,05
<i>Staphylococcus epidermidis</i>					
ATCC 12228	0,1	0,1	1,56	0,1	3,125
<i>Staphylococcus faecalis</i>					
ATCC 8043	0,05	0,05	0,78	0,05	0,78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
NCTC 10490	100,0	1000,0	100,0	25,0	200,0
<i>Escherichia coli</i>					
ATCC 10536	0,78	3,125	6,25	0,78	6,25

Substrát: bujon z mozku a srdce

Inkubace: 24 - 48 hodin , 37 °C

Inokulum: 10^{-5} - 10^{-6} cfu/ml.

Předložený vynález je ilustrován následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

2'-0,3'-N-Bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-azithromycin A /IIb/

Metoda A

Po přidavku hydrogenuhličitanu sodného /48 g/ do roztoku dihydrátu azithromycinu /30 g, 0,038 mol/ ve 140 ml suchého benzenu se reakční směs zahřívá za míchání na 55 až 60 °C, potom se přikape během 1 hodiny 75 ml /89,63 g, 0,53 mol/ benzylchlorformiátu. Reakční směs se udržuje při této teplotě po 3 hodiny a nechá se stát přes noc při teplotě místnosti. Benzenová suspenze se extrahuje třikrát 150 ml 0,25N HCl, benzenový roztok se suší nad chloridem vápenatým a odpaří se za sníženého tlaku na hustý olej. Získaný zbytek se přikape za míchání do 500 ml chladného petroletheru, reakční suspenze se míchá za chlazení 4 hodiny, sraženina se odfiltruje, promyje se petroletherem a suší. Získá se 27,5 g /71,6 %/ titulní sloučeniny, která po rekrystalizaci ze směsi ether/petrolether poskytne produkt o t.t. 148 až 154 °C.

EI-MS m/s 1003 /M⁺/

TLC, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH /90:9:0,5/ R_f 0,704

IR /CHCl₃/: 3510, 3350, 1960, 1740, 1690, 1605, 1460,
1380, 1330, 1290, 1255, 1160, 1115, 1050,
995 cm⁻¹

¹H NMR /CDCl₃/: 2.301 /3H, 9a-NCH₃/, 2.844, 2.802 /3H,
3'-NCH₃/, 3.397 /3H, 3"-OCH₃/.

¹³C NMR /CDCl₃/: 177,260/C-1/, 100,115/C-1'/, 95,149
/C-1"/, 75,028/C-6/, 74,607/C-12/, 69,415

/C-9/, 64,617 /C-10/, 36,964/9a-NCH₃/ a 26,016
/C-8/ ppm.

Metoda B

Po přidání hydrogenuhličitanu sodného /22 g/ za míchání do roztoku benzylchlorformiátu /30 ml, 0,21 mol/ v 50 ml suchého benzenu, se postupně přidává během 3 hodin /0,019 mol/ azithromycinu. Když je přidáno asi 3/4 celkového množství azithromycinu, přidá se další množství 15 ml /0,0106 mol/ benzylchlorformiátu. Reakční směs se udržuje za míchání 24 hodin při teplotě místnosti, zfiltruje se, filtrát se extrahuje třikrát 150 ml 0,25N HCl, suší nad síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. Po přidání petroletheru se surový 2'-0,3'-N-bis-/benzyloxy/-karbonyl/-N-demethyl-azithromycin A vysráží, získaná sraženina se odfiltruje a ihned suspenduje za míchání v 50 ml studeného etheru. Reakční suspenze se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu, sraženina se odfiltruje a suší, získá se 8,67 g /43,09 %/ homogenního produktu /TLC/ stejných fyzikálně-chemických charakteristik jak jsou uvedeny výše v metodě A/.

Příklad 2

O-methylace 2'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-azithromycinu A /Ia/, /Ib/, /Ic/ a /Id/

Metoda A

Po přidání methyljodidu /6 ml, 0,106 mol/ do roztoku produktu z příkladu 1 /6 g, 0,006 mol/ v 64 ml dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu /1:1/ se přidá methyljodid /6,6 ml, 0,106 mol/ a pak postupně během 4 hodin při teplotě místnosti 2,4 g /přibližně 0,06 mol/ NaH /55-60%/ v oleji. Reakční suspenze se míchá dalších 5 hodin, nechá se

stát přes noc, nalije se do nasyceného roztoku chloridu sodného /100 ml/ a extrahuje se dvakrát 100 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí třikrát 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, suší se nad uhličitánem draselným a odpaří se, získá se 6,35 g surového produktu, který se podrobí hydrogenolyze způsobem popsaným v příkladu 9, nebo popřípadě čištění chromatografií na sloupci silikagelu /Silica gel 60, Merck Co., 70-230 mesh/, za použití rozpouštědlového systému $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /90:9:0,5/.

Z 1,5 g takto získaného surového produktu se získá po zahuštění a odpaření frakcí o R_f 0,881 /TLC, identický rozpouštědlový systém/, 0,12 g chromatograficky čistého 2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11,4"-tri-O-methyl-azithromycinu A /Id/.

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,246 /3H, 9a- NCH_3 /, 2,831, 2,798 /3H, 3'- NCH_3 /, 3,367 /3H, 3"- OCH_3 /, 3,305 /3H, 6-OMe/, 3,465 /3H, 4"- OCH_3 / a 3,485 /3H, 11- OCH_3 /ppm.

^{13}C NMR / CDCl_3 /: 176,975 /C-1/, 69,920 /C-9/, 35,967 /9a- NCH_3 /, 79,1 /C-6/, 52,8 /6- OCH_3 /, 89,0 /C-11/, 62,0 /11- OCH_3 /, 87,357 /C-4"/, 61,131 /4"- OCH_3 /, 49,176 a 49,526 /3"- OCH_3 / a 36,457 /3'- NCH_3 /ppm.

Po spojení a odpaření frakcí o R_f 0,843, se získá 0,32 g chromatograficky čistého 2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-11-O-methylazithromycinu A /Ic/:

EI-MS m/s 1016 / M^+ /

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,239 /3H, 9a- NCH_3 /, 2,805, 2,847 /3H, 3'- NCH_3 /, 3,374 /3H, 3"- OCH_3 / a 3,573 /3H, 11- OCH_3 /ppm.

Po odpaření frakcí o R_f 0,811, se získá 0,316 g 2'-O,3'-

N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11-di-O-methyl-azithromycinu A /Ib/:

IR /CHCl₃/: 3570, 3490, 1740, 1690, 1455, 1380, 1330, 1295, 1260, 1200, 1160, 1120, 1095, 1055; 1005, 1005, 990, 980 cm⁻¹.

¹H NMR /CDCl₃/: 2,292 /3H, 9a-NCH₃/, 2,838, 2,795 /3H, 3'-NCH₃/, 3,380 /6H, 6-OCH₃ a 3''-OCH₃/ a 3,488 /3H, 11-OCH₃/ppm.

¹³C NMR /CDCl₃/: 177,939/C-1/, 69,471 /C-9/, 35,271 /9a-NCH₃/, 88,994 /C-11/, 52,892 /6-OCH₃/, 61,09 /11-OCH₃/, 36,851/3'-NCH₃/ a 49,549, 49,154 /3''-OCH₃/ppm.

Po zahuštění a odpaření dosucha frakcí s R_f 0,661, 0,384 g 2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6-O-methyl-azithromycinu A /Ia/ se získá:

EI-MS m/s 1016 /M⁺/

IR/CHCl₃/: 3570, 3500, 2960, 2920, 1740, 1690, 1450, 1380, 1325, 1290, 1255, 1200, 1160, 1120, 1050, 995 cm⁻¹.

¹H NMR /CDCl₃/: 2,288 /3H, 9a-NCH₃/, 2,805, 2,847 /3H, 3'-NCH₃/, 3,380 /6H, 6-OCH₃ a 3''-OCH₃/ppm.

¹³C NMR /CDCl₃/: 177,764/C-1/, 69,850/C-9/, 34,851/9a-NCH₃/, 78,106/C-6/, 74,661/C-11/, 73,873/C-12/ a 52,822/6-OCH₃/ppm.

Metoda B

Do roztoku produktu z příkladu 1 /6 g/ v 60 ml dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu /1:1/ se přidá za míchání

postupně během 2 hodin při teplotě 0-5 °C methyljodid /3 ml/ a 2,1 g NaH /55-60 %/. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 - 5 °C, suspenze se nalije do nasyceného roztoku chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Organické extrakty se spojí a promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, suší nad uhličitánem črasselným a odpaří se do sucha při sníženém tlaku. Získaný produkt /2 g/ se čistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití rozpouštědlového systému CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH /90:9:1,5/ a získá se 0,89 g 6-O-methyl-derivátu /Ia/, 0,11 g 6,11-di-O-methyl-derivátu /Ib/ a 0,48 g 11-O-methyl-derivátu /Ic/.

Metoda C

Po přidání methyljodidu /6 ml/ do roztoku produktu z příkladu 1 /6 g/ v 60 ml N,N-dimethylformamidu, se za míchání přidá postupně během 2 hodin při teplotě místnosti 2,4 g NaH /55-60%/. Reakční směs se míchá další 2 hodiny při této teplotě a ponechá stát přes noc. Po izolaci produktu podle postupu popsaného v metodě A/, se získá 4,54 g směsi 6,11-di-O-methyl-derivátu /Ib/ a 6,11,4"-tri-O-methyl-derivátu /Id/. Tato směs se hydrogenolyzuje v methanolu /60 ml/ za přítomnosti NaOAc/HOAc pufru /pH 5/ a palladia na uhlí /2g, 5 %/ jako katalyzátoru, podle postupu popsaného v příkladu 3.

Po izolaci produktu a odpaření rozpouštědla při pH 9,0 se izoluje směs /2,33 g/ 6,11-di-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A /If/ o R_F 0,220 a 6,11-4"-tri-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A /Ih/ o R_F 0,263, která po dělení na sloupci silikagelu v rozpouštědlovém systému CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH /90:9:1/ poskytne chromatograficky homogenní produkt If a Ih.

Příklad 3

6-O-Methyl-N-demethyl-azithromycin A /Ic/

2,0 g /0,002 mol/ 2'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6-O-methyl-azithromycinu A /Ia/ se rozpustí ve 30 ml ethanolu, K roztoku se přidá 10 ml vody, která obsahuje 0,185 ml kyseliny octové a 0,3 g octanu sodného /pH 5/ a 0,7 g palladia na uhlí /10%/. Reakční směs se míchá za sníženého tlaku pod vodíkem /1 MPa/ po 10 hodin, katalyzátor se odfiltruje a odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v CHCl_3 /30 ml/ a po přidavku vody /30 ml/ a upraveně pH reakční směsi 1N HCl na 5,0 se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje CHCl_3 /vždy 15 ml/.

K reakční směsi se přidá CHCl_3 /30 ml/, pH se upraví na 9,0 za míchání pomocí 2N NaOH, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se opět extrahuje dvakrát CHCl_3 /vždy 15 ml/. Spojené organické extrakty /pH 9,0/ se suší nad síranem draselným a odpařením se získá 1,03 g /70 %/ titulního produktu:

EI-MS m/s 748

TLC, R_f 0,182

IR/ CHCl_3 /: 3670, 3500, 2960, 2920, 1725, 1460, 1375, 1345, 1320, 1280, 1260, 1165, 1120, 1085, 1045, 1010, 995, 900 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}/\text{CDCl}_3$ /: 2,278 /3H, 9a- NCH_3 /, 2,406/3H, 3'- NCH_3 /, 3,312/3H, 3''- OCH_3 /, 3,384/3H, 6- OCH_3 /ppm.

Příklad 4

6,11-Di-O-methyl-N-demethyl-azithromycin A /If/

Postupem podle příkladu 3 se z 0,165 g /0,16 mol/ 2'-0,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11-di-O-methyl-azithromycinu A /Ib/ hydrogenolýzou s palladiem na uhlí /10%/ v ethanolu za přítomnosti pufru octan sodný/kyselina octová

/pH 5,0/, se získá 0,093 g /76,2 %/ chromatograficky homogenního titulního produktu, t.t. 95-98 °C.

EI-MS m/s 762

TLC, R_f 0,331

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,265 /3H, 9s- CH_3 /, 2,422 /3H, 3'- NCH_3 /, 3,312 /3H, 3''- OCH_3 /, 3,374 /3H, 6- OCH_3 / a 3,521 /3H, 11- OCH_3 / ppm.

^{13}C NMR/ CDCl_3 /: 177,7 /C-1/, 65,9 /C-9/, 36,8 /9a- NCH_3 /, 79,3 /C-6/, 88,9 /C-11/, 52,7 /6- OCH_3 /, 62,0 /11- OCH_3 /, 33,1 /3'- NCH_3 / a 49,7/3''- OCH_3 /ppm.

Příklad 5

11-O-Methyl-N-demethyl-azithromycin A /Ig/

Postupem podle příkladu 3 se získá z 0,250 g /0,246 mmol/ 2'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-11-O-methyl-azithromycinu A /Ic/ hydrogenolýzou s palladiem na uhlí /10 %/ v methanolu za přítomnosti pufru octan sodný/kyselina octová /pH 5,0/ 0,168 g /89,5 %/ 11-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A /Ig/:

TLC, R_f 0,244

IR/ CDCl_3 /: 3500, 2970, 2940, 1736, 1460, 1380, 1165 cm^{-1} .

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,44 /3H, 9a- NCH_3 /, 2,458 /3H, 3'- NCH_3 /, 3,336 /3H, 3''- OCH_3 / a 3,590 /3H, 11- OCH_3 / ppm.

^{13}C NMR/ CDCl_3 /: 177,6/C-1/, 70,7 /C-9/, 35,8/9a- NCH_3 /, 74,4/C-6/, 85,0/C-11/, 62,7/11- OCH_3 /, 36,7/3'- NCH_3 / a 49,4/3''- OCH_3 / ppm.

Příklad 6

6-O-Methyl-azithromycin A /Ii/

Metoda A

Do roztoku 0,78 g /0,00104 mol/ 6-O-methyl-N-demethyl-

azithromycinu A /Ie/ v CHCl_3 /50 ml/ se přidá 0,085 ml /0,00113 mol/ formaldehydu /37%/ a 0,078 ml /0,00203 mol/ kyseliny mravenčí /98-100%. Reakční směs se míchá pod refluxem 8 hodin, ochladí na teplotu místnosti a nalije do 50 ml vody. Po úpravě pH reakční směsi 1N HCl na hodnotu 5,0 se vrstvy oddělí a vodná vrstva se extrahuje dvakrát CHCl_3 /vždy 20 ml/. K vodnému podílu se přidá CHCl_3 /20 ml/, pH se upraví na hodnotu 9,0 za míchání pomocí 2N NaOH, vrstvy se oddělí a vodná vrstva se znovu extrahuje CHCl_3 /vždy 20 ml/. Spojené CHCl_3 extrakty /pH 9,0/ se suší nad uhličitánem draselným a odpařením se získá 0,495 g /62,74 %/ titulní sloučeniny, která se popřípadě čistí chromatografií na silikagelu, za použití rozpouštědlového systému $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /90:9:0,5/ a získá se chromatograficky homogenní sloučenina vzorce Ii, t.t. 103 až 109 °C.

EI-MS m/s 762

TLC, R_f 0,346

IR/JBr/: 3500, 2980, 2940, 1740, 1462, 1385, 1330, 1280, 1260, 1170, 1112, 1059, 1018 a 1055 cm^{-1} .

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,300/3H, 9a- NCH_3 /, 2,316 /6H, 3'- $\text{N}/\text{CH}_3/2$ /, 3,333 /3H, 3''- OCH_3 / a 3,384 /3H, 6- OCH_3 / ppm.

^{13}C NMR/ CDCl_3 /: 177,540/C-1/, 68,850/C-9/, 36,8/9a- NCH_3 /, 79,2/C-6/, 52,822/6- OCH_3 /, 61,627 /C-10/, 40,350 /3'- $\text{N}/\text{CH}_3/2$ / a 49,457/3''- OCH_3 / ppm.

Biologická aktivita: 1 mg obsahuje 754 μg azithromycinu.

Metoda B

Do roztoku 0,5 g /0,668 mmol/ 6-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A v acetonu /30 ml/ se přidá 0,128 ml /0,71 mmol/ formaldehydu /37 %/ a 0,118 ml /3,06 mmol/ kyseliny

mravenčí /98-100%/ a směs se refluxuje za míchání 2 hodiny. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpařením acetonu se získá hustý sirup a po přidání 20 ml vody se izoluje produkt způsobem gradientové pH extrakce methylenchloridem, jak je popsáno v metodě A/. Výtěžek: 0,46 g /90,3 %/.

Příklad 7

6,11-Di-O-Methyl-azithromycin A /Ij/

V souladu s postupem podle příkladu 6, se z 0,49 g /6,43 mmol/ 6,11-di-O-methyl-N-demethylazithromycinu A /If/ redukční methylací formaldehydem /37%, 0,083 ml/ za přítomnosti kyseliny mravenčí /98-100%/ získá 0,46 g /92,3 %/ titulní sloučeniny:

EI-MS m/s 776 /M⁺/

TLC, R_F 0,391

¹H NMR /CDCl₃/: 2,295 /3H, 9 α -NCH₃/, 2,316 /6H, 3^{*}-N/CH₃/₂ /, 3,321 /3H, 3 α -OCH₃/, 3,38/3H, 6-OCH₃/ a 3,524/3H, 11-OCH₃/ ppm.

¹³C NMR /CDCl₃/: 177,540 /C-1/, 68,237 /C-9/, 36,739 /9 α -NCH₃/, 88,112 /C-11/, 52,653/6-OCH₃/ a 61,852/11-OCH₃/ ppm.

Příklad 8

11-O-Methyl-azithromycin A /Ik/

Postupem podle příkladu 6 se z 0,32 g /0,43 mmol/ 11-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A /Ig/ redukční methylací formaldehydem za přítomnosti kyseliny mravenčí /98-100%/ získá 0,238 g /72,44 %/ titulního 11-O-methyl-derivátu vzorce /Ik/:

EI-MS m/s 762 /M⁺/

TLC, R_F 0,428

IR/KBr/: 3510, 2975, 2940, 1738, 1460, 1350, 1165, 1054 cm⁻¹.

$^1\text{H NMR /CDCl}_3\text{/}$: 2,246 /3H, 9a-NCH₃/, 2,307 /6H, 3'-N/CH₃/2/ ,
3,352 /3H, 3"-OCH₃/ a 3,591 /3H, 11-OCH₃/ ppm.

Příklad 9

6-O-Methyl-azithromycin A /Ii/, 6,11-di-O-methyl-azithromycin A /Ij/, 11-O-methyl-azithromycin A /Ik/ a 6,11,4"-tri-O-methyl-azithromycin A /Il/

1/ Do roztoku 2,16 g surového produktu z příkladu 2 ve 30 ml ethanolu se přidá 10 ml vody, obsahující 0,185 ml kyseliny octové a 0,3 g octanu sodného a 0,7 g palladia na uhlí /10%/ , načež se reakční směs podrobí hydrolyze jak je popsáno v příkladu 3. Při pH 9,0 se získá 0,98 g směsi 6-O-methyl- /Ie/, 6,11-di-O-methyl- /If/, 11-O-methyl- /Ig/ a 6,11,4"-tri-O-methyl-N-demethyl-azithromycin A /Ih/.

2/ Po rozpuštění 0,98 g směsi získané ve stupni 1/ v CHCl₃ /50 ml/ se přidá 0,106 ml formaldehydu /37%/ a 0,096 ml kyseliny mravenčí /98-100%/ a podrobí se N-methylaci jak je popsána v příkladu 6. Při pH 9,0 se pak izoluje 0,537 g směsi, která se zpracuje chromatografií na sloupci silikagelu /Silica gel 60, Merck Co., 70-230 mesh/, za použití rozpouštědlového systému CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH /90:9:1,5/ a získá se 0,238 g chromatograficky homogenní sloučeniny Ii o R_F 0,346, 0,065 g sloučeniny Ij o R_F 0,391, 0,105 g sloučeniny Ik o R_F 0,428 a 0,094 g sloučeniny Il o R_F 0,456.

Příklad 10

6,11,4" -Tri-O-methyl-N-demethyl-azithromycin A /Ih/

V souladu s postupem z příkladu 3 se ze 3,35 g /3,21 mmol/ 2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11,4"-tri-O-methyl-azithromycin A vzorce Id hydrogenolýzou s palladiem na uhlí /10%, 1 g/ v ethanolu /50 ml/ v přítomnosti pufru octan sodný/kyselina octová /pH 5,0/ získá 1,41 g 56,7 %/ titulní sloučeniny, která se popřípadě podrobí ciro-

matografii na sloupci silikagelu za použití rozpouštědlového systému CH₂Cl /CH₂OH/NH₂OH /90:9:0,5/ a získá se produkt vzorce Ih, který je homogenní podle TLC:

EI-MS m/s 775

TLC, R_f 0,263

¹H NMR /CDCl₃/: 2,262/3H, 9a-NCH₃/, 2,393 /3H, 3'-NCH₃/, 3,308 /6H, 3"-OCH₃ a 6-OCH₃/, 3,475 /4"-OCH₃/ a 3,521 /11-OCH₃/ ppm.

¹³C NMR /CDCl₃/: 175,0 /C-1/, 64,8/C-9/, 79,8 /C-6/, 50,6 /6-OCH₃/, 86,1 /C-11/, 59,1 /11-OCH₃/, 87,7 /C-4"ú a 60,9/4"-OCH₃/ ppm.

Příklad 11

6,11,4"-Tri-O-methyl-azithromycin A /II/

Půstupem podle příkladu 6 se z 1,2 g /1,55 mmol/ 6,11,4"-tri-O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A /Ih/, 0,131 ml formádehydu /37%, 1,71 mmol/ a 0,121 ml /3,15 mmol/ kyseliny mravenčí /98-100%/ získá 0,75 g /64,4 %/ titulní sloučeniny.

EI-MS m/s 789

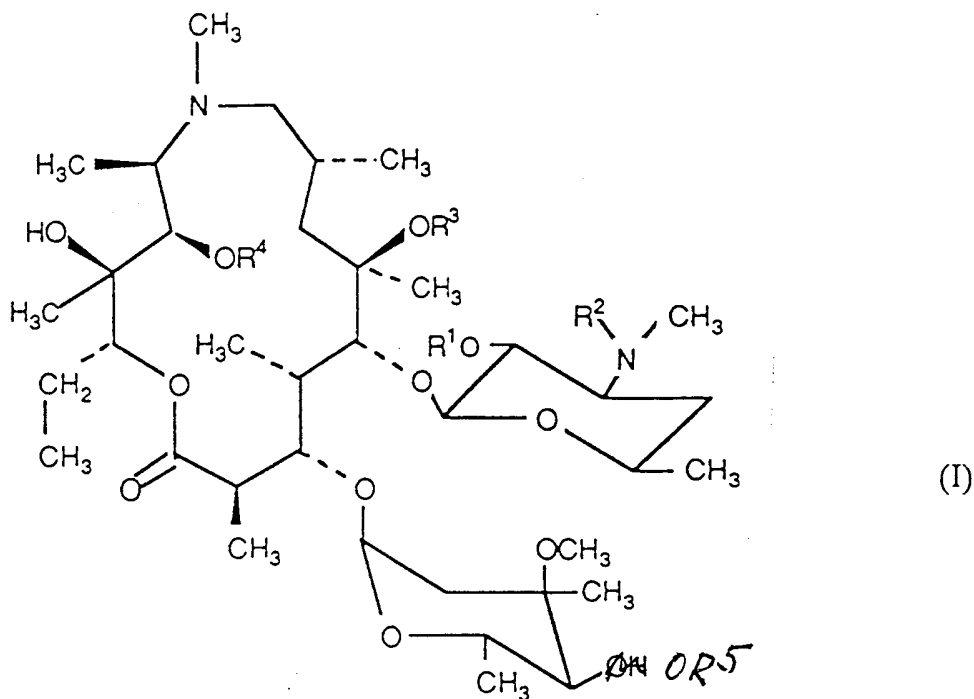
TLC, R_f 0,456

¹H NMR /CDCl₃/: 2,216 /3H, 9a-NCH₃/, 2,311 /6H, 3'-N/CH₃/2 /, 3,321 /3H, 3" -OCH₃/, 3,302/6-OCH₃/, 3,482 /4"-OCH₃/ a 3,521 /11-OCH₃/ ppm.

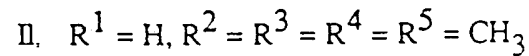
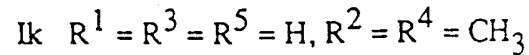
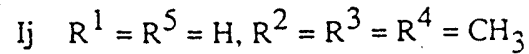
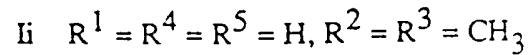
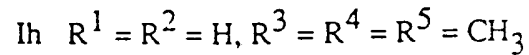
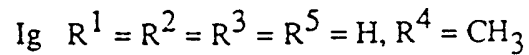
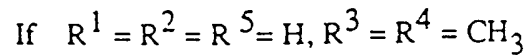
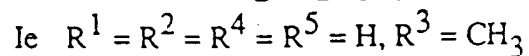
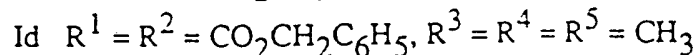
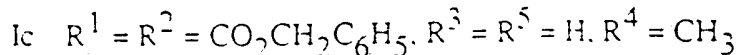
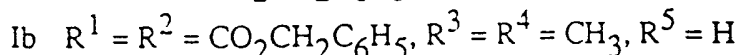
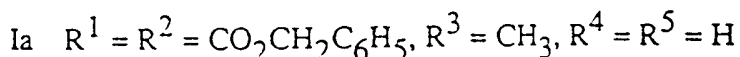
¹³C NMR /CDCl₃/: 177,859 /C-1/, 68,6/C-9/, 36,8 /9a-NCH₃/, 80,7 /C-6/, 51,0 /6-OCH₃/, 89,0 /C-11/, 62,0/11-OCH₃/ 87,3 /C-4"/ a 61,3 /4"-OCH₃/ ppm.

P A T E N T O V E N A R O K Y

1. O-Methyl deriváty azithromycinu A obecného vzorce I



kde



PŘIL.
ÚŘAD PRO VYHLEDÁVÁNÍ A OBJEVY
0 9 . IX . 9 1
0 4 1 5 9 5
0 4 1 5 9 5
2

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

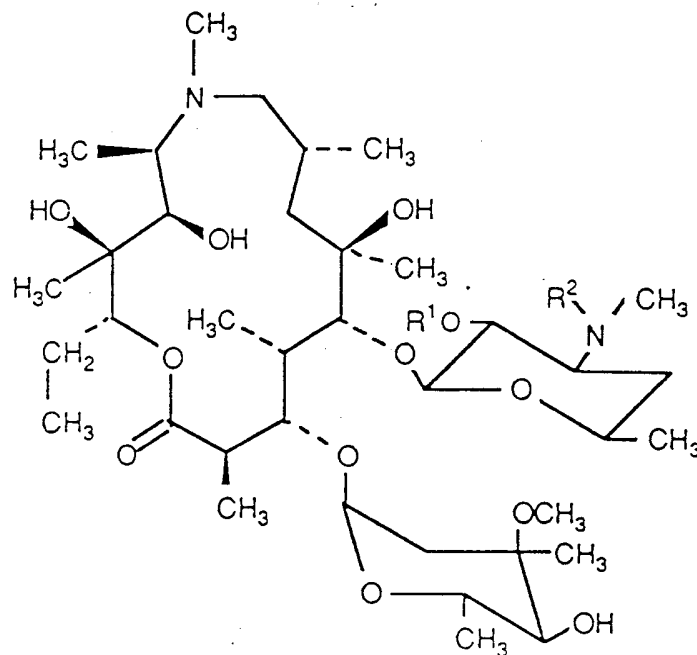
2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, R^3 je CH_3 , přičemž R^4 a R^5 představují vodík.
3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, R^3 a R^4 jsou CH_3 , přičemž R^5 znamená vodík.
4. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, R^3 a R^5 jsou vodík, přičemž R^4 představuje CH_3 .
5. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají benzyloxykarbonylovou skupinu, přičemž R^3 , R^4 a R^5 jsou CH_3 .
6. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 , R^2 , R^4 a R^5 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^3 představuje CH_3 .
7. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 , R^2 a R^5 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^3 a R^4 představují CH_3 .
8. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^5 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^4 představuje CH_3 .
9. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^3 , R^4 a R^5 představují CH_3 .
10. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 , R^4 a R^5 jsou shodné a představují vodík, přičemž R^2 a R^3 představují CH_3 .

11. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 a R^5 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^2 , R^3 a R^4 představují CH_3 .

12. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 , R^3 a R^5 jsou shodné a znamenají vodík, přičemž R^2 a R^4 představují CH_3 .

13. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 představuje vodík, přičemž R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou shodné a znamenají CH_3 .

14. Substance **obecného vzorce /II/**

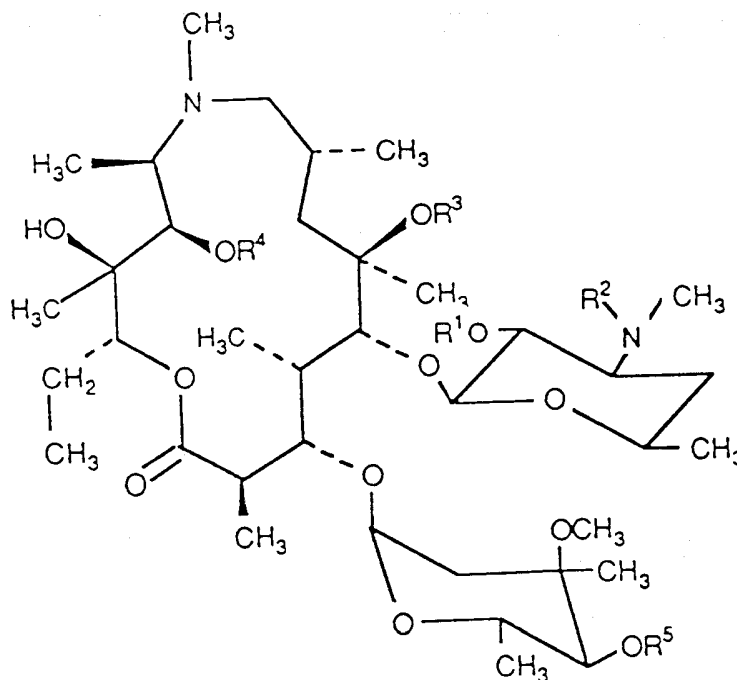


(II)

kde

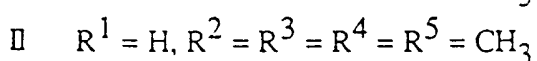
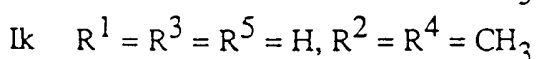
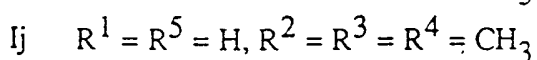
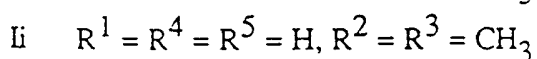
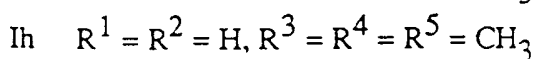
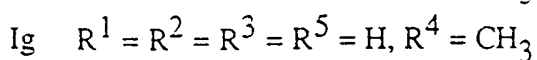
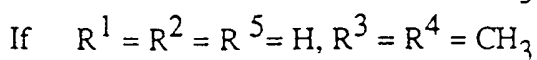
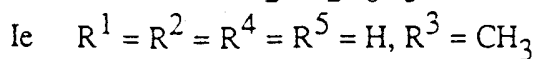
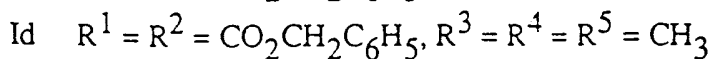
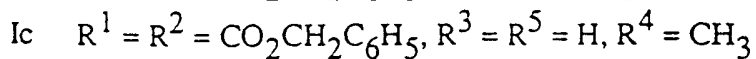
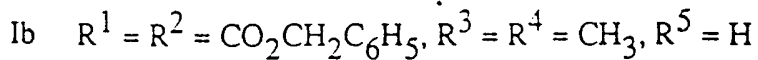
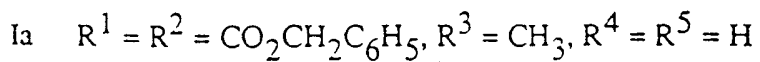
(IIb) $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

15. Způsob přípravy O-methyl derivátů azithromycinu A
vzorce I

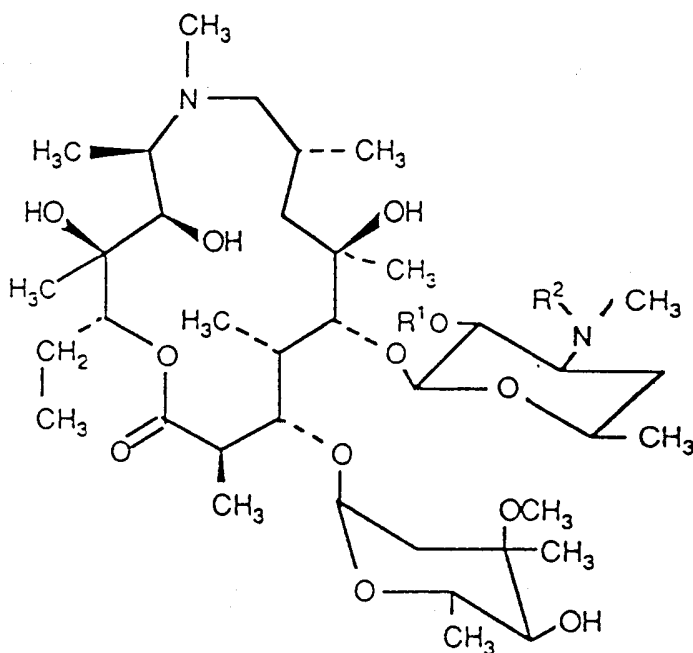


(I)

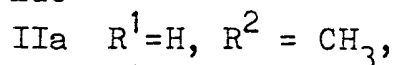
kde



a jeho farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami,
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se azithromycin nebo
jeho dihydrát obecného vzorce /II/

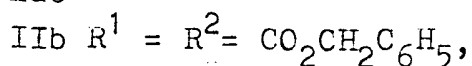


kde

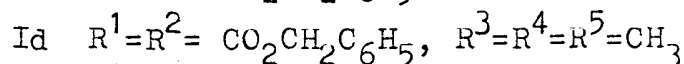
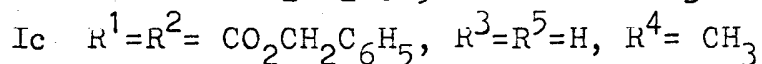
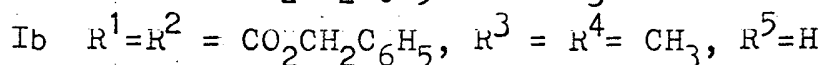
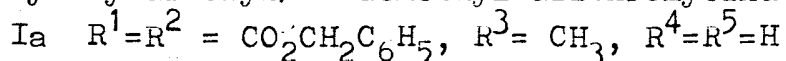


se nechá reagovat s benzylchlorformiátem za přítomnosti přebytku vhodné báze, např. hydrogenuhlíčitanu sodného, v rozpouštědle inertním vůči reakci, např. benzenu, při teplotě od 25 °C do 60 °C po dobu 3 až 24 hodin s následující O-methylací hydroxyskupin v polohách C-6, C-11 a C-4" meziproduktu 2'-O,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-erythromycinu A vzorce II,

kde



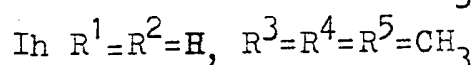
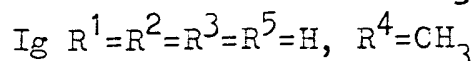
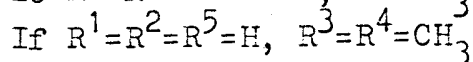
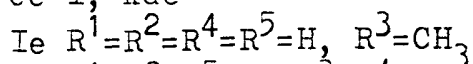
s 1-18molárním přebytkem vhodného methylačního činidla, např. methyljodidu, dimethylsulfátu, methylmethansulfonátu nebo methyl-p-toluensulfonátu, za přítomnosti vhodné báze, např. hydridu sodného, vodného hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného, ve vhodném rozpouštědle, např. dimethylsulfoxidu nebo N,N-dimethylformamidu, nebo jejich směsi s rozpouštědlem inertním vůči reakci, např. tetrahydrofuranu, acetonitrilu, ethylacetátu, 1,2-dimethoxyethanu, při teplotě od 0 °C do teploty místnosti, po dobu 3 až 30 hodin, za vzniku směsi C-methyl-2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-azithromycinu A vzorce I, kde



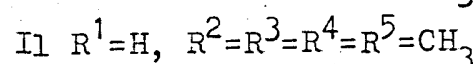
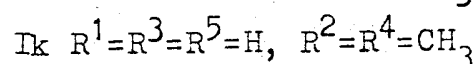
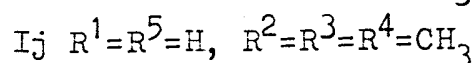
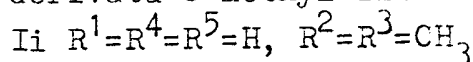
která se popřípadě podrobí

A/ dělení na sloupci silikagelu, které poskytne chromatograficky homogenní sloučeniny Ia-IId, které se postupně podrobí eliminaci chránících skupin v polohách 2' a 3' pomocí hydrogenolýzy v roztoku nižších alkoholů, např. methanolu nebo ethanolu, za přítomnosti katalyzátoru, např. palladia na uhlí nebo palladiové černi, v atmosféře vodíku při tlaku 0,1 až 2 MPa, za míchání reakční smě-

si, po dobu 2 až 10 hodin při teplotě místnosti, za vzniku O-methyl-N-demethyl-azithromycin A derivátů vzorce I, kde

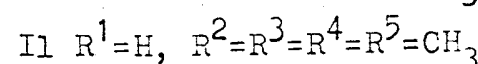
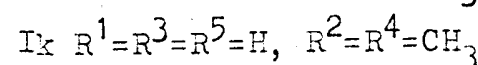
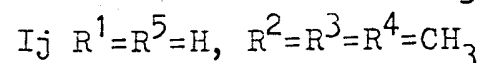
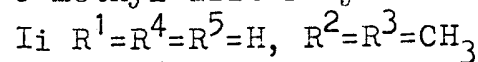


která se pak podrobí redukční N-methylaci 3-methylaminoskupiny 1 až 3 ekvivalenty formaldehydu /37%/ a stejného nebo dvojnásobného množství kyseliny mravenčí /98-100%/ nebo jiného zdroje vodíku, v rozpouštědle inertním vůči reakci vybraném z halogenovaných uhlovodíků, např. chloroformu, nebo nižších alkoholů, např. methanolu nebo ethanolu, nižších ketonů, např. acetonu, při teplotě refluxu reakční směsi po dobu 2 až 8 hodin, za vzniku derivátů O-methylazithromycinu A vzorce I



nebo

B/ eliminaci chránicí skupiny v polohách 2'- a 3'- hydrogenezou jak je popsáno v A/, za vzniku směsi derivátů O-methyl-azithromycinu A vzorce I



která se podrobí dělení na sloupci silikagelu, čímž se získají chromatograficky homogenní O-methyl-deriváty azithromycinu A Ii - II,

které se popřípadě nechají reagovat s alespoň jedním ekvivalentem anorganické nebo organické kyseliny, za vzniku farmaceuticky přijatelných adičních solí.

15. Použití O-methyl-derivátů azithromycinu A vzorce I podle nároku 1 pro přípravu antibakteriálních farmaceutických přípravků, obsahujících antibakteriálně účinné, fyziologicky přijatelné množství uvedené sloučeniny vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.