

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 158357 B



(51) Int.Cl.⁵ C 07 H 17/00

(21) Patentansøgning nr.: 3198/84

(22) Indleveringsdag: 29 jun 1984

(41) Alm. tilgængelig: 31 dec 1984

(44) Fremiagt: 07 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jun 1983 US 509538

(71) Ansøger: *PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York, US

(72) Opfinder: Gene Michael *Bright; US

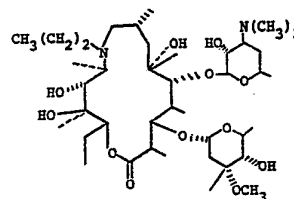
(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 9-Deoxo-9a-(ethyl eller n-propyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

BE pat. nr. 892357

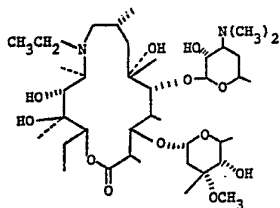
(57) Sammendrag:



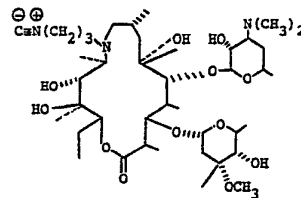
eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen

3198-84

9-Deoxo-9a-ethyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A med formlen



eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved omsætning af den tilsvarende 9a-usubstituerede forbindelse enten med vandigt acetaldehyd i nærvær af hydrogen og palladium-på-kul i et reaktionsinert opløsningsmiddel eller med acetaldehyd og natriumcyanborhydrid i et reaktionsinert opløsningsmiddel. 9-Deoxo-9a-n-propyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A med formlen



med tri-n-butyllinhydrid og azobisisobutyronitril i et reaktionsinert opløsningsmiddel. Disse 9a-ethyl- og 9a-n-propylderivater af 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A og deres farmaceutisk acceptable syreadditionssalte er nyttige som antibakterielle midler.

DK 158357 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 9a-ethyl- og 9a-n-propyl-derivater af 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf samt farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser.

Erythromycin A er et macrolid-antibioticum produceret ved gæring og beskrevet i US patentskrift nr. 2 653 899. Der er blevet fremstillet talrige derivater af erythromycin A i forsøg på at modificere dets biologiske og/eller farmakodynamiske egenskaber. Erythromycin A estere med mono- og dicarboxylsyrer er rapporteret i Antibiotics Annual, 1953 - 1954, Proc. Symposium Antibiotics (Washington, D.C.), henholdsvis side 500 - 513 og side 514 - 521. I US patentskrift nr. 3 417 077 er beskrevet den cycliske carbonatester af erythromycin A, reaktionsproduktet af erythromycin A og ethylencarbonat, som et aktivt antibakterielt middel.

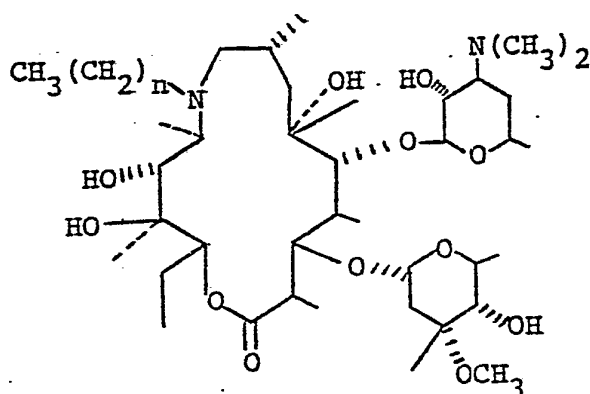
I US patentskrift nr. 4 328 334 er beskrevet 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A, som dér er betegnet ved navnet 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythromycin A. Da denne forbindelse er et ringekspanderet (homo) derivat af erythromycin A, idet nitrogen (aza) er det yderligere atom i ringsystemet, foretrækkes nomenclaturen 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A for stamringsystemet i forbindelserne ifølge opfindelsen.

Belgisk patentskrift nr. 892 357 og det tilsvarende britiske offentliggørelsesskrift nr. 2 094 293A angiver N-methylderivatet af 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A ligesom opfinderens sideløbende US patentansøgning nr. 441 981, indleveret d. 15. november 1982, som har prioritet fra US patentansøgning nr. 399 401, indleveret d. 19. juli 1982. 4"-epimeren af det nævnte N-methylderivat er genstand for opfinderens sideløbende US patent-

ansøgning nr. 441 979, indleveret d. 15. november 1982. Opfinderens sideløbende US patentansøgning indleveret d. 23 maj 1983 angiver cycliske etherderivater af 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A og dets 4"-epimer.

- 5 I US patentskrift nr. 4 382 085 er beskrevet 4"-epi-erythromycin A, dvs. 4"-OH-gruppen har den aksiale konfiguration. 4"-OH-gruppen i erythromycin A har den ækvatoriale konfiguration.

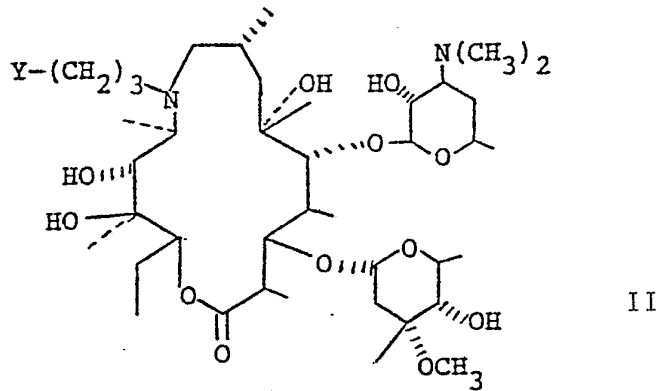
10 Det har nu vist sig, at 9a-ethyl- og 9a-n-propylderivaterne af 9a-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A er effektive antibakterielle midler overfor Gram-positive og Gram-negative bakterier. Forbindelserne ifølge opfindelsen har formelen I



hvor n er 1 eller 2.

- 15 Opfindelsen omfatter også de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formelen I, der er nyttige til de samme formål. Inkluderet blandt sådanne salte er f. eks. hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, formiat, acetat, propionat, butyrat, 20 citrat, glycolat, lactata, tartrat, malat, maleat, fumarat, gluconat, stearat, mandelat, pamoat, benzoat, succinat, lactat, p-toluensulfonat og asparaginat.

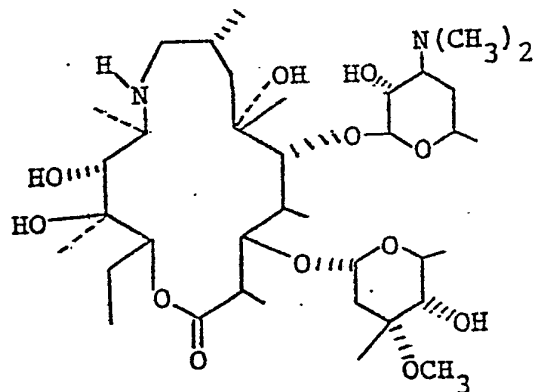
n-Propylderivatet ifølge opfindelsen med formlen I, hvori n er 2, kan fremstilles via hidtil ukendte mellemprodukter med formlen:



hvori Y betyder $-\text{NHCHO}$ eller $-\text{N}^{\oplus}\text{C}^{\ominus}$.

5 Det sidste trin i denne fremgangsmåde består i at omsætte en forbindelse med formlen II, hvori Y er $-\text{N}^{\oplus}\text{C}^{\ominus}$, med tri-n-butyltinhydrid og azobisisobutyronitril i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved en reaktionstemperatur på omkring 125 °C. Det foretrukne opløsningsmiddel er xylen.

10 Ethylderivatet ifølge opfindelsen med formlen I, hvori n er 1, kan fremstilles ved omsætning af en forbindelse med formlen



med

(a) vandigt acetaldehyd i nærvær af hydrogen og palladium-på-kul i et reaktionsinert opløsningsmiddel, hvor det foretrukne opløsningsmiddel er ethanol, eller alternativt

5

(b) acetaldehyd og natriumcyanborhydrid i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved en pH-værdi på omkring 5,9, hvor det foretrukne opløsningsmiddel er methanol.

Opfindelsen omfatter også farmaceutiske præparater som er ejendommelige ved, at de indeholder en forbindelse med formlen I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf og en farmaceutisk bærer.

10

Forbindelserne med formlen I og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er effektive antibakterielle midler overfor Gram-positive mikroorganismer, f. eks. *Staphylococcus aureus* og *Streptococcus pyogenes*, og overfor Gram-negative mikroorganismer, f. eks. *Pasteurella multocida* og *Neisseria sicca*, in vitro. Desuden udviser forbindelserne med formlen I væsentlig aktivitet overfor *Neisseria gonorrhoea* og *Haemophilus* in vitro og overfor mange Gram-positive og Gram-negative mikroorganismer in vivo. Med hensyn til deres nyttige orale aktivitet og uventet lange serumhalveringstid hos pattedyr ligner forbindelserne med formlen I 9-deoxo-9a-methyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A og er helt ulig den tilsvarende 9a-desmethylforbindelse 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A, som praktisk taget ikke udviser oral aktivitet in vivo og viser en væsentligt kortere serumhalveringstid.

15

20

25

30

Forbindelsen med formlen I, hvori n er 1, kan som nævnt fremstilles ved reduktiv alkylering af 9-deoxo-9a-aza-

9a-homoerythromycin A under anvendelse af vandigt acetaldehyd og hydrogen i nærvær af en palladium-på-kul katalysator i et reaktionsinert opløsningsmiddel.

I praksis kombineres 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A med mindst tidobbelt overskud af acetaldehyd i et reaktionsopløsningsmiddel indeholdende omkring en lige så stor vægtmængde 5 % palladium-på-kul. Den resulterende blanding rystes ved stuetemperatur i en hydrogenatmosfære ved et begyndelsestryk på omkring 345 kPa. Under disse betingelser fuldføres reaktionen sædvanligvis på omkring 12 - 16 timer. Efter fuldførelse af reaktionen frafiltreres katalysatoren, og produktet opnås ved konventionelle midler. Hvis der ønskes et renere produkt, kan det renses således ved konventionelle midler, såsom omkrystallisation eller chromatografi.

Det foretrækkes at anvende vandigt acetaldehyd, f. eks. en 37 % opløsning af acetaldehyd i vand.

Det reaktionsinerte opløsningsmiddel, der anvendes ved den ovennævnte fremgangsmåde, skal være et, som solubiliserer reaktanterne tilstrækkeligt og ikke reagerer i nogen mærkbar udstrækning med udgangsreagenserne eller produktet. Ved denne bestemte fremgangsmåde er det foretrukne opløsningsmiddel ethanol, selv om det erkendes, at et stort antal andre opløsningsmidler kan anvendes med lignende resultater.

En anden type reduktiv alkyleringsreaktion, som anvendes til fremstilling af en forbindelse med formlen I, hvori n er 1, består i at omsætte 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A med acetaldehyd og natriumcyanborhydrid i et reaktionsinert opløsningsmiddel ved en pH-værdi på omkring 5,9.

I praksis kombineres 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A med et hundreddobbelte molært overskud af acetaldehyd i et passende reaktionsinert opløsningsmiddel, og pH-værdien indstilles til omkring 5,9 med eddikesyre. Til den resulterende blanding sættes i løbet af omkring 10 minutter en femdobbelte molær mængde natriumcyanborhydrid. Om nødvendigt indstilles pH-værdien ved tilsætning af eddikesyre.

Det foretrukne reaktionsinerte opløsningsmiddel med de førnævnte egenskaber til denne reaktion er methanol, selv om mange andre opløsningsmidler kan anvendes med lignende resultater.

Ved stuetemperatur fuldføres reaktionen almindeligvis på omkring 16 - 18 timer. Kortere reaktionstider er mulige, hvis reaktionstemperaturen hæves over stuetemperatur.

Produktet udvindes ved midler, som er velkendte for fagfolk. Yderligere rensning kan opnås ved normale metoder, såsom omkrystallisation eller chromatografi.

Fremstillingen af en forbindelse med formlen I, hvori n er 2, omfatter behandling af en forbindelse med formlen II, hvori Y er $-N\equiv C$ i et reaktionsinert opløsningsmiddel.

I praksis kombineres 9-deoxo-9a-(γ -isonitrilopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A (II; Y = $-N\equiv C$) med en 50 gange så stor molær mængde tri-n-butylinhydrid i et passende opløsningsmiddel, og temperaturen hæves til omkring 125 °C. Til den varme reaktionsblanding sættes i løbet af en time en femdobbelte molær mængde azobisisobutyronitril. Reaktionstemperaturen holdes i omkring 45 minutter efter fuldførelsen af tilsætningen.

Det foretrukne reaktionsinerte opløsningsmiddel til den ovenfor beskrevne fremgangsmåde er xylen, selv om mange andre opløsningsmidler kan anvendes med lignende resultater.

- 5 Efter fuldførelse af reaktionen isoleres produktet ved konventionelle midler og renses ved chromatografi på silicagel.

Fremstillingen af forbindelsen med formlen II, hvori Y er $\text{-N}^{\oplus}\text{C}^{\ominus}$, og andre nødvendige mellemprodukter, som er nyttige ved fremgangsmåden, beskrives i de efterfølgende eksempler.

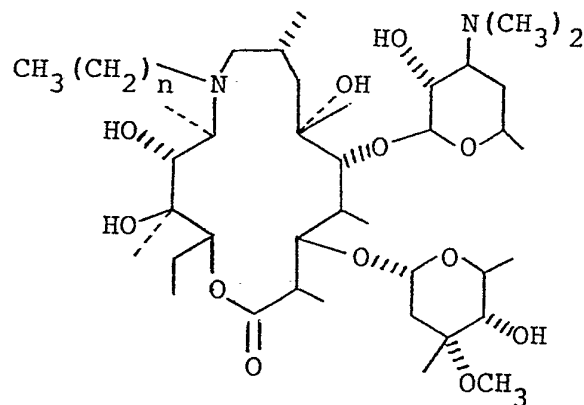
Syreadditionssalte af forbindelserne ifølge opfindelsen fremstilles let ved behandling af forbindelser med formlen I med mindst en ækvimolær mængde af den passende syre i et reaktionsinert opløsningsmiddel eller, i tilfælde af hydrochloridsaltene, med pyridiniumhydrochlorid. Da der er mere end en basisk gruppe til stede i en forbindelse med formlen I, gør tilsætningen af tilstrækkeligt syre til at reagere med hver basisk gruppe det muligt at danne polysyreadditionssalte. Syreadditionssaltene udvindes ved filtrering, hvis de er uopløselige i det reaktionsinerte opløsningsmiddel, ved udfældning ved tilsætning af et ikke-opløsningsmiddel for syreadditionssaltet eller ved afdampning af opløsningsmidlet.

25 En række forskellige Gram-positive mikroorganismer og visse Gram-negative mikroorganismer, såsom dem af kugle- eller ellipsoideform (cocci), er modtagelige for forbindelser med formlen I. Deres in vitro aktivitet påvises let ved in vitro prøvninger over for forskellige mikroorganismer i et hjerne-hjerte-infusionsmedium ved anvendelsen af dobbeltfortyndingsrækketeknik. De nedenstående biologiske data viser de minimale inhiberende koncen-

30

trationer over for forskellige mikroorganismer af forbindelserne ifølge opfindelsen ($n = 1$ og 2) sammenlignet med det fra belgisk patentskrift nr. 892 357 kendte methylderivat ($n = 0$). Det ses, at forbindelserne ifølge
 5 opfindelsen har en bedre aktivitet over for nogle af mikroorganismene

Biologiske data



MIC ($\mu\text{g/ml}$)

n	Staph. aureus			E. coli		H. influenzae
	ES	IER	CER	ES	ER	
0	0,39	25	>50	0,78	6,25	0,78
1	0,20	6,25	>50	0,39	6,25	0,78
2	0,39	12,5	>50	0,78	12,5	1,56

ES: Erythromycin A - følsom

ER: Erythromycin A - resistant

IER: Inducerbart erythromycin A - resistant

CER: Konstitutivt erythromycin A - resistant

Forbindelsernes in vitro aktivitet gør dem nyttige til topisk anvendelse i form af salver, cremer og lignende, til steriliseringsformål, f. eks. af sygeværelseudstyr, og som industrielle antimikrobielle midler, f. eks. til vandbehandling, slimkontrol, malings- og trækonservering.

Til in vitro anvendelse, f. eks. til topisk påføring, vil det ofte være hensigtsmæssigt at sammensætte det valgte produkt ved metoder, som er velkendte inden for farmacien til lotioner, salver, cremer, geler eller lignende. Til sådanne formål vil det almindeligvis være acceptabelt at anvende koncentrationer af aktiv ingrediens på fra omkring 0,01 op til omkring 10 vægt-% beregnet på det totale præparat. Doseringsformen påføres infektionsstedet ad libitum, almindeligvis mindst en gang om dagen.

Desuden er forbindelserne ifølge opfindelsen med formlen I aktive over for Gram-positive og visse Gram-negative mikroorganismer in vivo ad den orale og/eller den parenterale indgivningsvej hos dyr, herunder mennesker. Deres in vivo aktivitet er mere begrænset hvad angår modtagelige organismer og bestemmes ved den sædvanlige procedure, som omfatter infektion af mus af hovedsagelig ensartet vægt med prøveorganismen og efterfølgende behandling af dem oralt eller subcutant med prøveforbindelsen. I praksis gives musene, f. eks. 10, en intraperitoneal indpodning af passende fortyndede kulturer indeholdende omkring 1 - 10 gange LD_{100} (den laveste koncentration af organismer, som kræves til at frembringe 100 % dødsfald). Samtidigt foretages kontrolprøvninger, hvorved mus modtager indpodning af lavere fortyndinger som kontrol for mulig variation i prøveorganismens virulens. Prøveforbindelsen indgives 0,5 timer efter indpodningen, og indgivningen gentages 4, 24 og 48 timer senere. Over-

levende mus holdes i 4 dage efter den sidste behandling, og antallet af overlevende noteres.

Når de anvendes in vivo, kan disse hidtil ukendte forbindelser indgives oralt eller parenteralt, f. eks. ved
5 subcutan eller intramuskulær injektion, i en dosering på fra omkring 1 til omkring 200 mg/kg legemsvægt pr. dag. Det foretrukne doseringsområde er fra omkring 5 til omkring 100 mg/kg legemsvægt pr. dag, og det mest foretrukne område er fra omkring 5 til omkring 50 mg/kg
10 legemsvægt pr. dag. Medier, som er egnet til parenteral injektion, kan være enten vandige, såsom vand, isotonisk saltopløsning, isotonisk dextroseopløsning og Ringer's opløsning, eller ikke-vandige, såsom fedtolier af vegetabilsk oprindelse (bomuldsfrøolie, jordnøddeolie, majsolie, sesamolie), dimethylsulfoxid og andre ikke-vandige medier, som ikke vil skade præparatets terapeutiske
15 effektivitet og er ikke-toxiske i det anvendte volumen eller den anvendte mængde (glycerol, propylenglycol, sorbitol). Desuden kan der med fordel fremstilles præparater, som er egnet til fremstilling af opløsninger på stedet før indgivningen. Sådanne præparater kan inkludere flydende fortyndingsmidler, f. eks. propylenglycol, diethylcarbonat, glycerol, sorbitol osv., puffermidler, hyaluronidase, lokalnæstetika og uorganiske salte til
20 at frembringe ønskede farmakologiske egenskaber. Disse forbindelser kan også kombineres med forskellige farmaceutisk acceptable inerte bærere, herunder faste fortyndingsmidler, vandige medier og ikke toxisk organiske opløsningsmidler i form af kapsler, tabletter, pastiller, trokisker, tørre blandinger, suspensioner, opløsninger,
25 eliksirer og parenterale opløsninger eller suspensioner. I almindelighed anvendes forbindelserne i forskellige doseringsformer i koncentrationsniveauer på fra omkring 0,5 til omkring 90 vægt-% af det totale præparat.

De efterfølgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen og fremstillingen af udgangsforbindelserne for denne.

I alle eksempler henfører betegnelserne "vanillin/ethanol/
5 H_3PO_4 -sprøjtning" og "vanillin/ H_3PO_4 -sprøjtning" til en opløsning af 1,0 g vanillin, 100 ml ethanol og 100 ml H_3PO_4 .

Betegnelsen "xylen" henfører til den kommercielle blanding af xylen-isomere med kogepunktsområde 137 - 144 °C.

10 EKSEMPEL 1

9-deoxo-9a-ethyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Til 10 ml methanol sættes 1,0 g (1,36 mmol) 9-deoxo-9a-
aza-9a-homoerythromycin A (US patentskrift nr. 4 328 334)
og 5,95 g (0,135 mol) acetaldehyd, og den resulterende
15 opløsnings pH-værdi blev indstillet til 5,95 med en
10 % methanolopløsning af eddikesyre. Til reaktionsblan-
dingen sættes 427 mg (6,8 mmol) natriumcyanborhydrid
portionsvis i løbet af 10 minutter. Efter en afsluttende
indstilling af pH-værdien fra 6,3 til 5,9 med methano-
20 lisk eddikesyre blev reaktionsblandingen omrørt ved
stuetemperatur i 18 timer. Der tilsattes methylenchlorid
(25 ml) og vand (25 ml), og den grundigt omrørte blan-
dings pH-værdi blev holdt ved 2,4 med et 1 N saltsyre
i 20 minutter. Det organiske lag blev skilt fra, kombine-
25 ret med 25 ml frisk vand, og pH-værdien blev indstillet
til 2,4 med 1 N saltsyre. Efter omrøring i 20 minutter
blev de to vandige faser fra pH 2,4 behandlingerne kombi-
neret, behandlet med frisk methylenchlorid, og blandin-
gens pH-værdi indstillet til 9,5 med 3 N vandig natrium-
30 hydroxidopløsning. Den organiske fase blev skilt fra,

og det vandige lag ekstraheret med frisk (2 x 50 ml) methylenchlorid. De organiske ekstrakter (3) blev kombineret, tørret over natriumsulfat og koncentreret i vacuum, hvorved der blev opnået 650 mg af det rå produkt som et skum.

En prøve på 550 mg af det rå produkt blev chromatograferet på silicagel med en partikelstørrelse svarende til maskevidde 62 - 210 μ m under anvendelse af chloroform/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 9:1:0,1) som elueringsmiddel. Fraktioner på hver 10 ml blev opsamlet og kontrolleret ved tyndtlagschromatografi under anvendelse af silicagelplader og methylenchlorid/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 6:1:0,1) som den mobile fase og ethanolisk vanillinphosphorsyre-sprøjtning med varme som detektionsreagens. Fraktionerne indeholdende produktet blev kombineret og koncentreret under vacuum til tørhed, hvorved der blev opnået 82 mg af det rene produkt.

Massespektrum: m/e 762,5 (M+), 604,4, 587,4, 446,3, 170,2 og 158,2.

20 EKSEMPEL 2

9-deoxo-9a-ethyl-9a-aza-9a-homoerythromycin A

En opløsning af 15 g (20 mmol) 9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A (US patentskrift nr. 4 328 334) og 30,5 ml 37 % acetaldehyd (0,2 mol) i 150 ml ethanol blev kombineret med 15 g 5 % palladium-på-kul (50 % vandbefugt) og rystet i en hydrogenatmosfære ved et begyndelsestryk på 345 kPa i 16 timer. Katalysatoren blev frafiltreret, og filtratet koncentreret til tørhed i vacuum. Den farveløse remanens blev behandlet med 200

ml methylenchlorid og 200 ml vand, og pH-værdien af den grundigt omrørte blanding blev indstillet til 7,5. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med vand og tørret over natriumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet gav 12,7 g af det rå produkt som et skum. Det rå produkt blev chromatograferet på silicagel med partikelstørrelse svarende til maskevidde 62 - 210 μ m under anvendelse af methylenchlorid/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 9:1:0,05) som elueringsmiddel. Fraktioner bestående af 100 ml hver blev opsamlet og kontrolleret ved tyndtlagschromatografi under anvendelse af silicagelplader og chloroform/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 6:1:0,1) som den mobile fase. Fraktionerne indeholdende produktet blev kombineret og koncentreret til tørhed i vacuum, hvorved der blev opnået 2,7 g af det rene produkt som et farveløst skum. Produktet var i enhver henseende identisk med det, der blev fremstillet i eksempel 1.

Massespektrum: m/e 762,5 (M+), 604,4, 587,4, 446,3, 170,2 og 158,2.

20 EKSEMPEL 3

9-deoxo-9a-(n-propyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

A. 9-deoxy-9a-(!-cyanethyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

9-deoxo-9a-aza-9a-homoerythromycin A (1,0 g) blev opløst i 10,0 ml acrylonitril. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 6 timer og derpå omrørt natten over ved stuetemperatur. Blandingen blev derpå koncentreret i vacuum til et lysebrunt skum. Chromatografi af det rå produkt på silicagel (40 g, 62 - 210 μ m) under elue-

ring med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{koncentreret NH}_4\text{OH}$ i volumenforholdet 10:1:0,01 og kontrol af fraktionerne ved tlc (silicagelplader; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{koncentreret NH}_4\text{OH}$ i volumenforholdet 6:1:0,1 som elueringsystem; vanillin/ H_3PO_4 -sprøjtning-indikator med varme; $R_f = 0,57$ gav 605 mg (56 % udbytte) af den i overskriften angivne forbindelse som et farveløst skum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,34 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$], 3,33 (3H, s, cladinose $\text{CH}_3\text{O-}$), $^{13}\text{C-NMR}$ [CDCl_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ intern standard] ppm 177,62 (lacton >C=O), 118,85 ($-\text{C}\equiv\text{N}$), 103,01 (C-1'), 95,91 (C-1''), 40,33 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$].

B. 9-deoxy-9a-(γ -aminopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

En opløsning af 47 g (59,6 mmol) 9-deoxo-9a-(β -cyanethyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A i 520 ml ethanol blev kombineret med 47 g Raney-Ni-katalysator (50 % vandbefugtet) og hydrogenet på et Parr-apparat ved 345 kPa i 2,75 timer. Tlc-undersøgelse (silicagelplader; eluering med $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{koncentreret NH}_4\text{OH}$ i volumenforholdet 6:1:0,01; vanillin/ H_3PO_4 -sprøjtning med varme) viste, at reaktionen var ufuldstændig. Blandingen blev påfyldt 25 g frisk katalysator, og hydrogeneringen ved 345 kPa fortsattes i yderligere 1,25 timer. Katalysatoren blev frafiltreret, og filtratet blev koncentreret i vacuum til et farveløst skum. Det rå produkt blev opløst i 600 ml ethylacetat. Opløsningen blev omrørt med 800 ml vand, og pH-værdien blev indstillet 9,5 med 6 N natriumhydroxidopløsning. Den organiske fase blev tørret over natriumsulfat og koncentreret i vacuum til et skum.

Chromatografi over silicagel (800 g, 62 - 210 μm) under eluering med $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{koncentreret NH}_4\text{OH}$ i volumenforholdet 6:1:0,05, $R_f = 0,15$, gav 14,7 g (31 % udbytte)

af den rene i overskriften angivne forbindelse som et farveløst skum.

Krystallisation af en prøve på 1,1 g fra diethylether gav 545 mg farveløse krystaller, smp. 180 - 183 °C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,30 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$], 3,32 (3H, s, cladinose CH_3O), $^{13}\text{C-NMR}$ [CDCl_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ intern standard] ppm 177,01 (lacton $>\text{C=O}$), 102,69 (C-1'), 95,27 (C-1''), 40,33 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$].

10 C. 9-deoxo-9a-(γ -formamidopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Til en omrørt opløsning af 3,0 g (3,8 mmol) 9-deoxo-9a-(γ -aminopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A i 25 ml methylenchlorid ved 5 °C sættes dråbevis 370 mg (4,2 mmol) eddikesyre-myresyre-anhydrid i 5 ml methylenchlorid i løbet af 5 minutter. Isbadet blev fjernet efter 15 at tilsætningen var fuldført, og reaktionsblandingen blev omrørt ved 25 °C i 1 time. Reaktionsblandingen blev rystet med et lige så stort volumen 10 % vandig kaliumcarbonatopløsning. Den organiske fase blev skilt 20 fra, vasket med en mættet saltopløsning og tørret over natriumsulfat. Fjernelse af opløsningsmidlet i vacuum gav 3,1 g af produktet som et farveløst skum.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,25 [6H, s, $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$], 3,28 (3H, s, cladinose $\text{CH}_3\text{O-}$), 6,77 (1H, bredt, $-\text{CONH-}$) og 8,15 (1H, bredt, $-\text{NCHO}$), $^{13}\text{C-NMR}$ [CDCl_3 , $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ intern standard] ppm 177,77 (lacton $>\text{C=O}$), 161,89 ($-\text{N-C=O}$), 103,01 (C-1'), 95,78 (C-1'') og 40,30 [$(\text{CH}_3)_2\text{N-}$].

D. 9-deoxo-9a-(χ -isonitrilopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Til en omrørt opløsning af 4,6 g (5,6 mmol) 9-deoxo-9a-(γ -formamidopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A i 30 ml pyridin ved 5 °C, sættes dråbevis en opløsning af 2,7 g (14 mmol) p-toluensulfonylchlorid i 10 ml pyridin i løbet af 10 minutter. Kølebædet blev fjernet, og reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 75 minutter. Reaktionsblandingen blev koncentreret til tørhed under vacuum, og reanensen optaget i 150 ml methylenchlorid og 150 ml vand. pH-værdien af den grundigt omrørte blanding blev derpå indstillet 10 med en 10 % vandig kaliumcarbonatopløsning. Det organiske lag blev skilt fra, vasket med vand (2 x 100 ml) og derpå med en saltopløsning (1 x 100 ml). Efter tørring over vandfrit kaliumcarbonat blev det organiske lag koncentreret til tørhed i vacuum, hvorved der blev opnået 5 g af det ønskede produkt som et ravfarvet skum.

Det infrarøde spektrum (CCl_4) viste absorption ved 1725 (lacton $>C=O$) og 2140 ($-N\equiv C$) cm^{-1} .

E. 9-deoxy-9a-(n-propyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A

Til en grundigt omrørt opløsning af 5 g (6,25 mmol) 9-deoxo-9a-(χ -isonitrilopropyl)-9a-aza-9a-homoerythromycin A og 91 g (0,312 mol) tri-n-butyltinhydrid i 50 ml xylen ved 125 °C sættes dråbevis i løbet af 1 time 5,12 g (31,2 mmol) azobisisobutyronitril suspenderet i 50 ml xylen. Efter fuldførelse af tilsætningen blev reaktionsblandingen holdt ved 125 °C i 45 minutter og fik derpå lov at afkøles. Der sættes ethylacetat (75 ml) og vand (75 ml) til reaktionsblandingen, og den

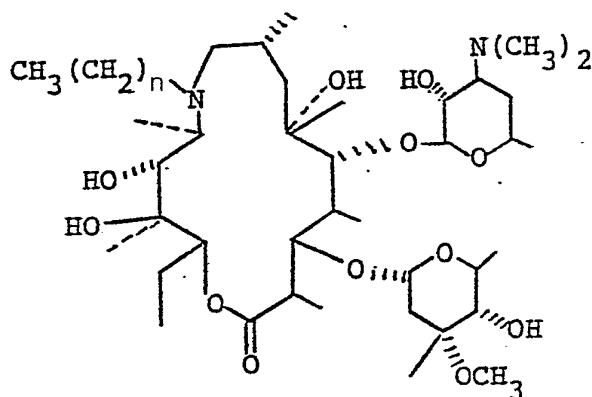
grundigt omrørte blandings pH-værdi blev indstillet til 4,5 med 6 N saltsyre. Efter omrøring i 20 minutter blev faserne adskilt, og den organiske fase omrørt med 50 ml frisk vand ved pH 4,5. De to vandige ekstrakter blev kombineret og vasket med frisk ethylacetat (2 x 30 ml). Det vandige lag blev skilt fra, kombineret med 50 ml frisk ethylacetat, og den resulterende blandings pH-værdi blev indstillet til 10 med en 10 % vandig kaliumcarbonatopløsning. Den organiske fase blev skilt fra, vasket med vand (50 ml) og en saltopløsning (50 ml) og tørret over vandfrit kaliumcarbonat. Fjernelse af opløsningsmidlet under vacuum gav 3,9 g af det rå produkt som et ravfarvet skum.

En prøve på 3,1 g af det rå produkt blev chromatograferet på 285 g silicagel med partikelstørrelse svarende til maskevidde 37 - 62 μm under anvendelse af først 1 liter chloroform/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 96:3,2:0,3) som elueringsmiddel efterfulgt af chloroform/methanol/koncentreret ammoniumhydroxid (volumenforhold 92:7,2:0,72). Fraktionerne blev kontrolleret ved tyndtlagschromatografi under anvendelse af den samme opløsningsmiddelkombination som den mobile fase på silicagelplader. Fraktionerne indeholdende produktet blev kombineret og koncentreret i vacuum, hvorved der blev opnået 391 mg af det ønskede produkt som et farveløst skum.

^{13}C -NMR (CDCl_3) ppm 178,0 (lacton $>\text{C}=\text{O}$), 103,28 (C-1'), 95,47 (C-1''), 84,03 (C-5), 40,43 [$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -], Massespektrum: m/e 460, 33, 444,33, 429,29, 184,158 og 127.

P a t e n t k r a v :

1. 9-deoxo-9a-(ethyl eller n-propyl)-9a-aza-9a-homo-erythromycin A med formlen



5 hvori n er 1 eller 2, og farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at n er 1.

3. Forbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at n er 2.

10 4. Farmaceutisk præparat, kendt tegnet ved, at det indeholder en forbindelse ifølge ethvert af de forudgående krav og en farmaceutisk bærer.