

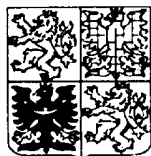
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

280 640

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2195-91**

(22) Přihlášeno: 16. 07. 91

(30) Právo přednosti:
18. 07. 90 YU 90/1409

(40) Zveřejněno: 18. 03. 92

(47) Uděleno: 01. 02. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 13. 03. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 413/14
C 07 H 17/08
A 61 K 31/71

(73) Majitel patentu:

PLIVA, farmaceutska, kemijska, prehrambena
i kozmetička industrija dioničko društvo,
Zagreb, HR;

(72) Původce vynálezu:

Kobrehel Gabrijela, Zagreb, HR;
Djokič Slobodan, Zagreb, HR;
Lazarevski Gorjana, Zagreb, HR;

(54) Název vynálezu:

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

(57) Anotace:

Řešení se 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 $R^1=R^2=R^3=R^5=H$, $R^4=CH_3$

Ih $R^1=R^2=H$, $R^3=R^4=R^5=CH_3$

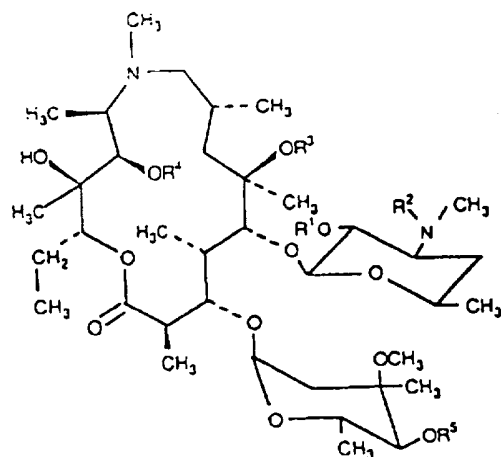
Ii $R^1=R^4=R^5=H$, $R^2=R^3=CH_3$

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.



(I)

CZ 280 640 B6

O-Methylderiváty azithromycinu A, způsob jejich přípravy, mezi-
produkt pro jejich přípravu a jejich použití při přípravě farma-
ceutik

Oblast vynálezu

Vynález se týká nových, semisyntetických makrolidových anti-
biotik azalidové skupiny, zejména O-methylderivátů azithromycinu
A a jejich farmaceuticky přijatelných solí, způsobu a meziproduk-
tů 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 ke-
toskupinu 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 ketonů až do získá-
ní C-9 oximů (Djokic S. a spol.: *Tetrahedron Lett.*, 1967, 1945)
nebo C-9(R) a C-9(S) aminů (Egan R. S. a spol.: *J. Org. Chem.*
1974, 39, 2492) nebo eliminací C-9 ketonu za rozevření aglykono-
vého kruhu (Kobrehel G. a spol., US patent 4328334, 5/1982). Ten-
to Beckmannův přesmyk oximů erythromycinu A, následovaný redukcí
získaného iminoesteru (Djokic S. a spol.: *J. Chem. Soc. Perkin
Trans 1*, 1986, 1881) poskytuje 11-aza-10-deoxo-10-dihydroerythro-
mycin A (9-deoxo-9a-aza-9a-homo-erythromycin A), který je prvním
15-ti členným makrolidovým antibiotikem azalidové skupiny. Methyl-
laci nově zavedené sekundární aminoskupiny v aglykonovém kruhu
formaldehydem za přítomnosti kyseliny mravenčí modifikovanou
Eschweiler-Clarkovou metodou (Kobrehel G. a Djokic S., BE patent
892357, 7/1982) nebo chráněním aminoskupin konverzí na odpovída-
jící 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-homoery-
thromycin A (IUPAC Nomenklatura organické chemie, 1979, 68 až
70), 459, 500 až 503), který byl klinicky testován pod nevhodným
názvem azithromycin. Ve srovnání s výchozím antibiotikem, azi-
thromycin vykazuje zlepšenou stabilitu v kyselém médiu, a také in
vitro zlepšenou účinnost vůči gram-negativním mikroorganismům
a signifikantně vyšší koncentraci ve tkáních a byl vždy proto
testován na možnost jednodenní dávky (Ratshema J. a spol., *Anti-
microb. Agents Chemother.*, 1987, 31, 1939).

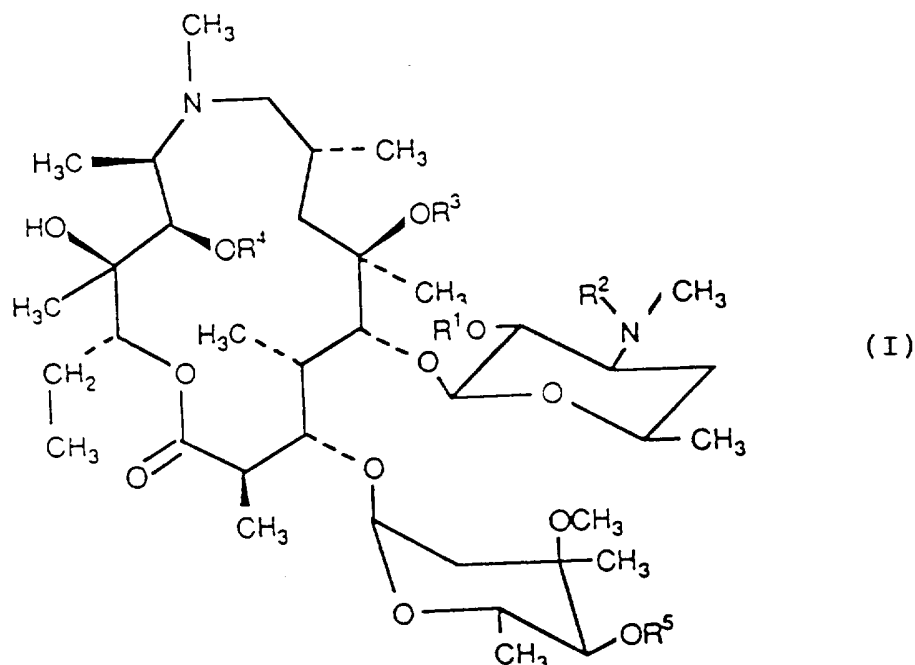
Dále je známo, že C-6/C-12 spiro-cyklizace erythromycinu
A je úspěšně inhibována působením O-methylace hydroxyskupiny
v C-6 poloze aglykonového kruhu (Watanabe Y. a spol., US patent
4331803, 5/1982). Reakce erythromycinu A s benzylchlorformiátem,
následovanou methylací získaného 2'-O,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-
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 (Morimo-

to 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 zlepšenou 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-methyl-derivátů azithromycinu A.

Podstata vynálezu

Prvním předmětem předloženého vynálezu jsou nové O-methyl-deriváty azithromycinu A obecného vzorce I

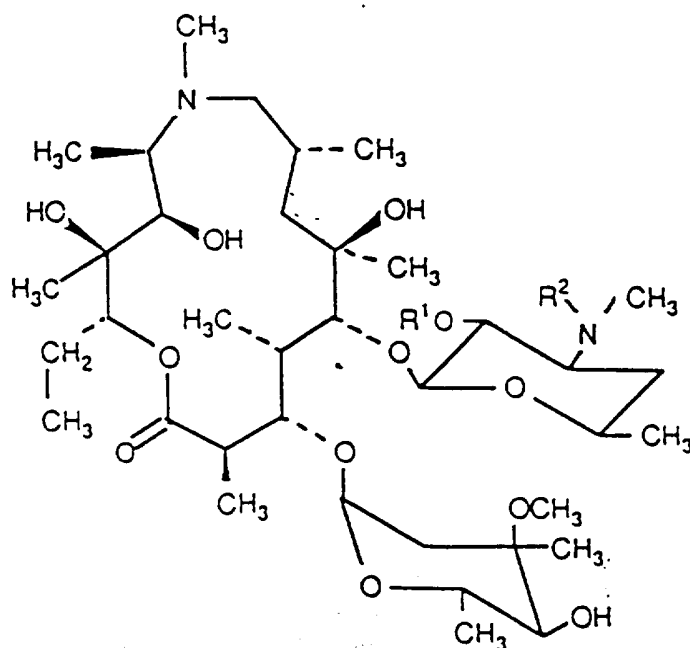


kde

- 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 $R^1 = R^3 = R^5 = \text{H}, R^2 = R^4 = \text{CH}_3$
 Il $R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy O-methylderivátů azithromycinu A obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí, při kterém se azithromycin anebo jeho dihydrát (Djokic S. a spol., J. Chem. Research (S), 1988, 152 až 153; (M) 1988 1239 až 1261) obecného vzorce IIa

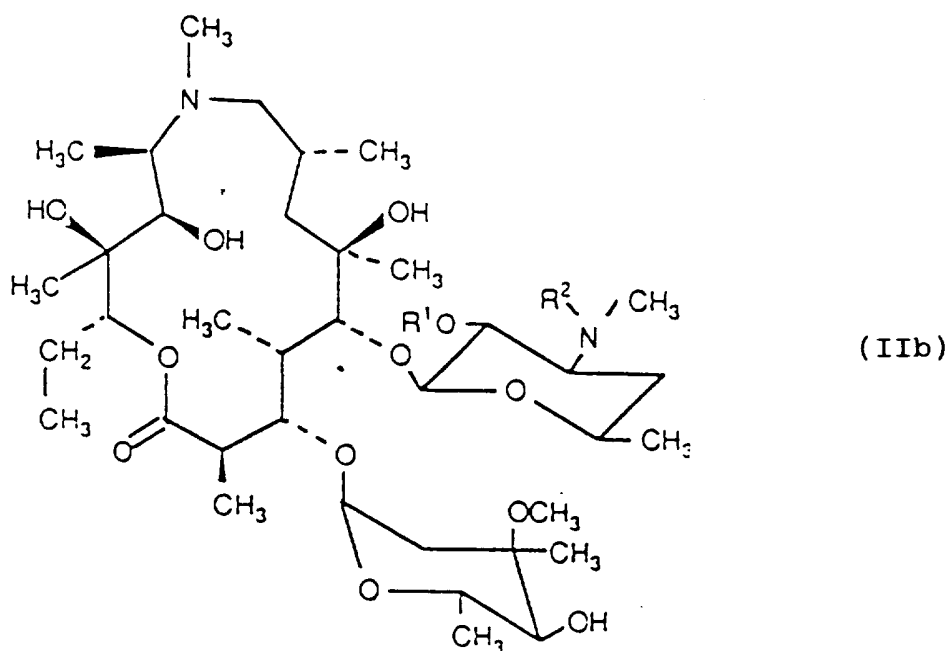


(II a)

kde

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

nechá reagovat s benzylchlorformiátem za přítomnosti přebytku vhodné báze, například hydrogenuhličitanu sodného, v inertním reakčním rozpouštědle, například 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 meziprojektu 2'-O,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-demethylazithromycinu A obecného vzorce IIb



v němž $R^1=R^2$ a značí $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,

s 1 až 18 molárním přebytkem vhodného methylačního činidla, například methyljodidu, dimethylsulfátu, methylmethansulfonátu nebo methyl-p-toluensulfonátu, za přítomnosti vhodné báze, například hydridu sodného, vodného hydroxidu draselného nebo hydroxidu sodného, ve vhodném rozpouštědle, například dimethylsulfoxidu nebo N,N-dimethylformamidu, nebo jejich směsích s rozpouštědlem inertním vůči reakci, například 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'-,3'-N-bis-/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-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 $R^1 = R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$

který se popřípadě podrobí

A) separaci na sloupci silikagelu (Silika gel 60, Merck Co., 70 až 230 mesh) za použití systému rozpouštědel CH_2Cl_2 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90:9:0,5), čímž se získají 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, například methanolu nebo ethanolu, za přítomnosti katalyzátoru, například 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 vo-

dy vhodným hydrofobním rozpouštědlem, například chloroformem, dichlormethanem, ethylacetátem, atd., O-methyl-N-demethyl-azithromycin A vzorce I, kde

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 $R^1 = R^2 = R^5 = H, R^4 = CH_3$

Ih $R^1 = R^2 = H, R^3 = R^4 = R^5 = CH_3,$

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

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 $R^1 = H, R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$

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 až 100 %), nebo jiného zdroje vodíku, jak je popsáno pod A), se 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), získají se 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 soli 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-toluen-sulfonová 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-Il a jejich farmaceuticky přijatelné soli mají významnou antimikrobiální aktivitu. Předběžná antibakteriální in vitro aktivita 6-O-methyl-azithromycinu A vzorce Ii byla stanovena sériemi 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 24 hodinovými 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 (Il) ve srovnání s azithromycinem. Minimální inhibiční koncentrace (MIC, $\mu\text{g/ml}$) stanovené na sériích 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 azithromycinu. 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 předmětem předloženého vynálezu jsou farmaceutika, obsahující fyziologicky přijatelnou dávku nových sloučenin podle předloženého vynálezu. Sloučeniny Ii-Il 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-Il. Sloučeniny Ii-Il a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli mohou být podávány orálně nebo parenterálně, například 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-azithro- mycin 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 10538	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-azithro- mycin 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 (µg/ml)

MBC: minimální baktericidní koncentrace (µg/ml)

Tabulka 3

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

Testovaný kmen	MIC / $\mu\text{g/ml}$ /				
	IIa	Ii	I1	Ik	I1
Micrococcus flavus ATCC 6538P	1,56	0,39	1,56	0,2	3,125
Corynebacterium xerosis NCTC 9755	6,25	12,5	12,5	1,56	25,0
Staphylococcus aureus ATCC 10240	0,39	0,79	0,78	0,1	3,125
Bacillus subtilis NCTS 8241	0,39	0,2	0,78	0,1	3,125
Bacillus pumilus NCTC 8241	0,2	0,2	0,78	0,05	3,125
Bacillus cereus NCTC 10320	0,39	0,78	1,56	0,1	3,125
Sarcina lutea ATCC 9341	0,05	0,0125	0,05	0,0125	0,05
Staphylococcus epidermidis ATCC 12228	0,1	0,1	1,56	0,1	3,125
Staphylococcus faecalis ATCC 8043	0,05	0,05	0,78	0,05	0,78
Pseudomonas aeruginosa NCTC 10490	100,0	1 000,0	100,0	25,0	200,0
Escherichia coli ATCC 10536	0,78	3,125	6,25	0,78	6,25

Substrát: bujon z mozku a srdce

Inkubace: 24 až 48 hodin, 37 °C

Inokulum: 10^{-5} až 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) benzylochlorformiátu. 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 petrol-etheru, 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, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ (90:9:0,5) R_f 0,704

IR / $CHCl_3$ /: 3 510, 3 350, 1 960, 1 740, 1 690, 1 605, 1 450,
1 380, 1 330, 1 290, 1 255, 1 160, 1 115, 1 050,
995 cm^{-1}

1H NMR / $CDCl_3$ /: 2.301 /3H, 9a-N CH_3 /, 2.844, 2802 /3H, 3'-N CH_3 /,
3.397 /3H, 3''-O CH_3 /.

^{13}C NMR / $CDCl_3$ /: 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-N CH_3 / a 26,016 /C-8/ ppm.

Metoda B

Po přidání hydrogenuhlíčitanu 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 shora v metodě A).

Příklad 2

O-Methylace 2'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethylazithromycinu 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 potom postupně během 4 hodin při teplotě místnosti 2,4 g (přibližně 0,06 mol) NaH (55 až 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 uhlíčanem draselným a odpaří se, získá se 6,35 g surového produktu, který se podrobí hydrogenolyze způsobem popsáným v příkladu 9 nebo popřípadě čištění chromatografií na sloupci silikagelu /Silica gel 60, Merck Co., 70 až 230 mesh/, za použití rozpouštědlového systému $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ /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'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11,4''-tri-O-methyl-azithromycinu A /Id/.

$^1\text{H NMR}$ / CDCl_3 /: 2,246 /3H, 9a-NCH₃/, 2,831, 2,798 /3H, 3'-NCH₃/, 3,367 /3H, 3''-OCH₃/, 3,305 /3H, 6-OMe/, 3,465 /3H, 4''-OCH₃/ a 3,485 /3H, 11-OCH₃/ ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ / CDCl_3 /: 176,975 /C-1/, 69,920 /C-9/, 35,967 /9a-NCH₃/, 79,1 /C-6/, 52,8 /6-OCH₃/, 89,0 /C-11/, 62,0 /11-OCH₃/, 87,357 /C-4''/, 61,131 /4''-OCH₃/, 49,176 a 49,526 /3''-OCH₃/ a 36,457 /3'-NCH₃/ppm.

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

EI-MS m/s 1016 /M⁺/

$^1\text{H NMR}$ / CDCl_3 /: 2,239 /3H, 9a-NCH₃/, 2,805, 2847 /3H, 3'-NCH₃/, 3,374 /3H, 3''-OCH₃/ a 3,573 /3H, 11-OCH₃/ppm.

Po odpaření frakcí o R_f 0,811, se získá 0,316 g 2'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6,11-di-O-methylazithromycinu A /Ib/:

IR / CHCl_3 /: 3 570, 3 490, 1 740, 1 690, 1 455, 1 380, 1 330, 1 295, 1 260, 1 200, 1 160, 1 120, 1 095, 1 055, 1 085, 1 005, 990, 980 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ / CDCl_3 /: 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.

$^{13}\text{C NMR}$ / CDCl_3 /: 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'-0,3'-N-bis/benzyloxykarbonyl/-N-demethyl-6-O-methyl-azithromycinu A /Ia/ se získá:

EI-MS m/s 1 016 /M⁺/

IR/ CHCl_3 /: 3 570, 3 500, 2960, 2 920, 1 740, 1 690, 1 450, 1 380, 1 325, 1 290, 1 255, 1 200, 1 160, 1 120, 1 050, 995 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ / CDCl_3 /: 2,288 /3H, 9a-NCH₃/, 2,805, 2,847 /3H, 3'-NCH₃/, 3,380 /6H, 6-OCH₃ a 3''-OCH₃/ppm.

^{13}C NMR / CDCl_3 /: 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 až 5 °C methyljodid /3 ml/ a 2,1 g NaH /55 až 60 %/. Reakční směs se míchá 1 hodinu při 0 až 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 uhličitanem draselným a odpaří se do sucha při sníženém tlaku. Získaný produkt /2 g/ se čistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití rozpouštědlového systému $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /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 až 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-methylderivátu /Ib/ a 6,11,4''-tri-O-methyl-derivátu /Id/. Tato směs se hydrogenolyzuje v methanolu /60 ml/ za přítomnosti NaOAc/HOAc pufry /pH 5/ a palladia na uhlí /2 g, 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-demethylazithromycinu 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /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 CH_2Cl_2 /30 ml/ a po přidavku vody /30 ml/ a úpravě 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 voná 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 /: 3,670, 3 500, 2 960, 2 920, 1 725, 1 460, 1 375,
1 345, 1 320, 1 280, 1 260, 1 165, 1 120, 1 085,
1 045, 1 010, 995, 900 cm^{-1} .

^1H NMR/ 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-methylazithromycinu A /Ib/ hydrogenolýzou s palladiem na uhlí /1 %/ v ethanoku za přítomnosti pufru octan sodný/kyselina octová /pH 5,0/, se získá 0,093 g /76,2 %/ chromatograficky homogenního titulního produktu, t.t. 95 až 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 /: 3 500, 2 970, 2 940, 1 736, 1 460, 1 380, 1 165 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-NCH₃/, 74,4 /C-6/, 85,0 /C-11/, 62,7 /11-OCH₃/, 36,7 /3-NCH₃/ a 49,4 /3''-OCH₃/ ppm.

Příklad 6

6-O-Methyl-azithromycin A /Ii/

Metoda A

Do roztoku 0,78 g /0,00104 mol/ 6-O-methyl-N-demethylazithromycinu 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 až 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 uhlíkatým draselným a odpařením se získá 0,495 g /62,74 %/ titulní sloučeniny, která se popřípadě čistí chromatografií na silikagelelu, 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/: 3 500, 2 980, 2 940, 1 740, 1 462, 1 385, 1 330, 1 280, 1 260, 1 1170, 1 112, 1 059, 1 018 a 1 055 cm^{-1} .

^1H NMR / CDCl_3 /: 2,300 /3H, 9a-NCH₃/, 2,316 /6H, 3'-N/CH₃/₂/, 3,333 /3H, 3''-OCH₃/ a 3,384 /3H, 6-OCH₃/ ppm.

^{13}C NMR/ CDCl_3 /: 177,540 /C-1/, 68,850 /C-9/, 36,8 /9a-NCH₃/, 79,2 /C-6/, 52,822 /6H-OCH₃/, 61,627 /C-10/, 40,350 /3'-N/CH₃/₂/ a 49,457/3''-OCH₃/ ppm.

Biologická aktivita: 1 mg obsahuje 754 μg azithromycinu.

Metoda B

Do roztoku 0,5 g /0,668 mmol/ 6-O-methyl-N-demethylazithromycinu A v acetonu /30 ml/ se přidá 0,128 ml /1,71 mmol/ formaldehydu /37 %/ a 0,118 ml /3,06 mmol/ kyseliny mravenčí /98 až 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 až 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, 9a-NCH₃/, 2,316 /6H, 3'-N/CH₃/₂/, 3,321 /3H, 3''-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 /9a-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 až 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/: 3 510, 2975, 2 940, 1 738, 1 460, 1 350, 1 165, 1 054 cm⁻¹.

¹H NMR /CDCl₃/: 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 %), potom se reakční směs podrobí hydrolýze 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 až 100 %/ a podrobí se N-methylaci jak je popsána

v příkladu 6. Při pH 9,0 se potom izoluje 0,537 g směsi, která se zpracuje chromatografií na sloupci silikagelu /Silica gel 60, Merck Co., 70 až 230 mesh/, za použití rozpouštědlového systému $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ /90:9:1,5/ a získá se 0,238 g chromatograficky homogenní sloučeniny Ii a 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'-0,3'-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 chromatografii na sloupci 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 produkt vzorce Ih, který je homogenní podle TLC:

EI-MS m/s 775

TLC, R_f 0,263

^1H NMR / CDCl_3 /: 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.

^{13}C NMR / CDCl_3 /: 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''/ a 60,9 /4''-OCH₃/ ppm.

Příklad 11

6,11,4''-Tri-O-methyl-azithromycin A /Il/

Postupem 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 formaldehydu /37 %, 1,71 mmol/ a 0,121 ml /3,15 mmol/ kyseliny mravenčí /98 až 100 %/ získá 0,75 g /63,4 %/ titulní sloučeniny.

EI-MS m/s 789

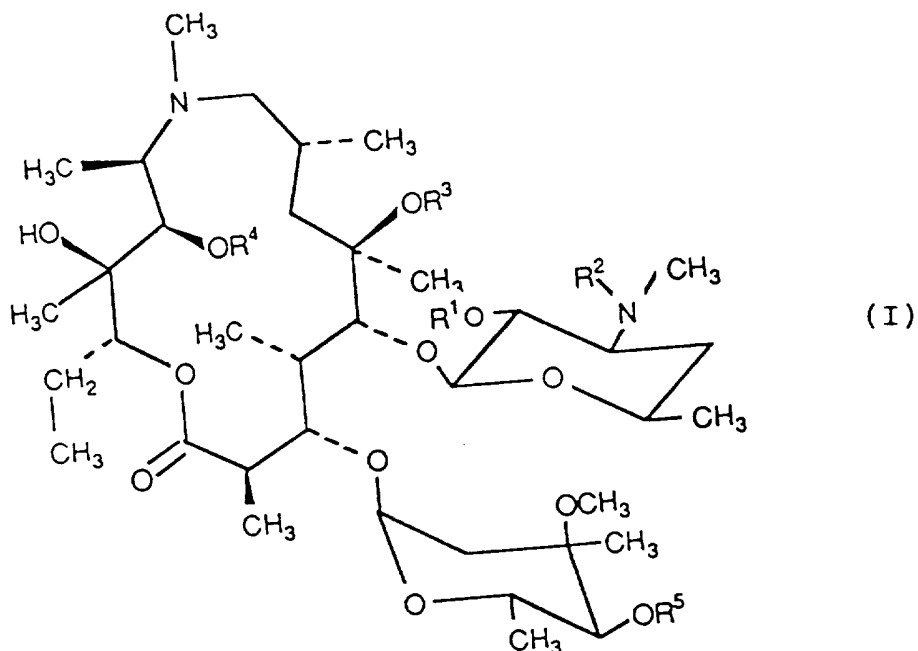
TLC, R_f 0,456

^1H NMR / CDCl_3 /: 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.

^{13}C NMR / CDCl_3 /: 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 É N Á R O K Y

1. O-Methylderiváty azithromycinu A obecného vzorce I



v němž

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 $R^1=R^2=R^3=R^5=H$, $R^4=CH_3$

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 $R^1=R^3=R^5=H$, $R^2=R^4=CH_3$

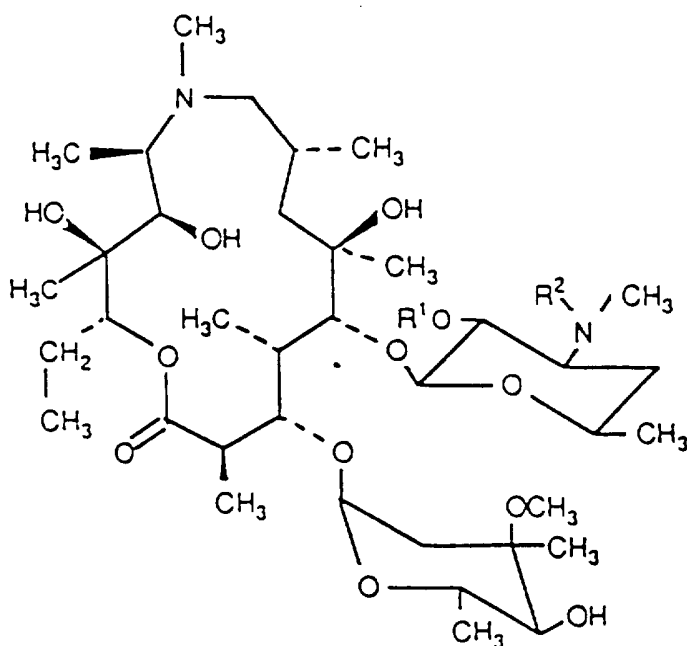
Il $R^1=H$, $R^2=R^3=R^4=R^5=CH_3$

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

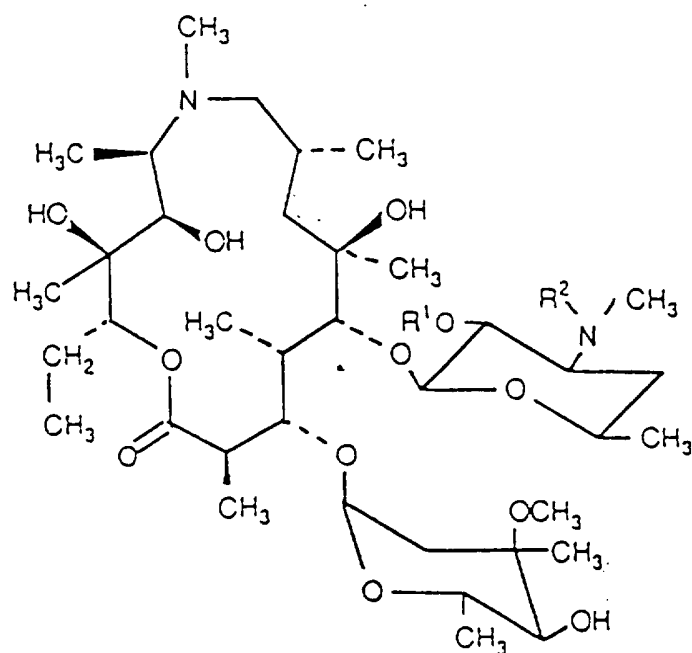
2. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ia podle nároku 1, v němž R^1 a R^2 jsou shodné a značí benzyloxykarbonylovou skupinu $CO_2CH_2C_6H_5$, R^3 je CH_3 a R^4 a R^5 jsou shodné a značí H.

3. O-methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ib podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=R^4=CH_3$ a $R^5=H$.

4. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ic podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$, $R^3=R^5=H$ a $R^4=CH_3$.
5. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Id podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=CO_2CH_2C_6H_5$ a $R^3=R^4=R^5=CH_3$.
6. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ie podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=R^4=R^5=H$ a $R^3=CH_3$.
7. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-If podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=R^5=H$ a $R^3=R^4=CH_3$.
8. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ig podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=R^3=R^5=H$ a $R^4=CH_3$.
9. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ih podle nároku 1, v němž $R^1=R^2=H$ a $R^3=R^4=R^5=CH_3$.
10. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ii podle nároku 1, v němž $R^1=R^4=R^5=H$ a $R^2=R^3=CH_3$.
11. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ij podle nároku 1, v němž $R^1=R^5=H$ a $R^2=R^3=R^4=CH_3$.
12. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Ik podle nároku 1, v němž $R^1=R^3=R^5=H$ a $R^2=R^4=CH_3$.
13. O-Methylderivát azithromycinu A vzorce I-Il podle nároku 1, v němž $R^1=H$ a $R^2=R^3=R^4=R^5=CH_3$.
14. 2'-O,3'-N-bis-(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-erythromycin A jako meziprodukt vzorce IIb



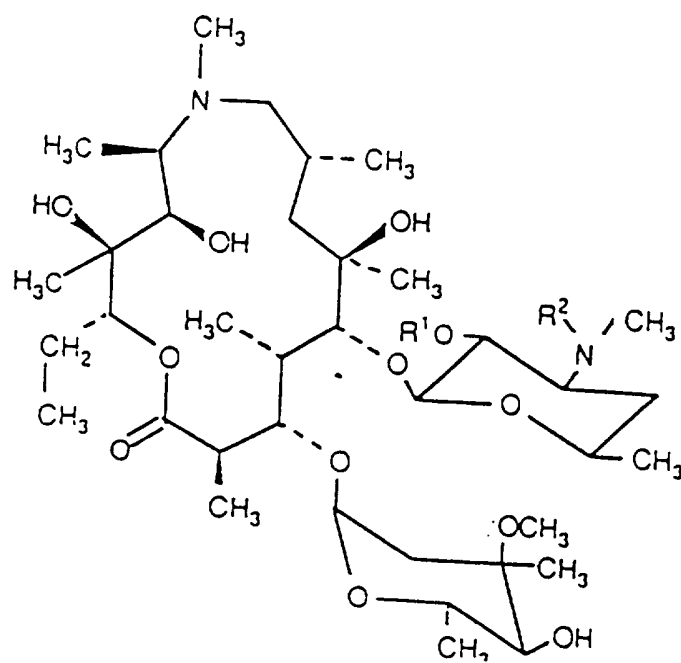
(IIb)



(IIa)

v němž $R^1=H$ a $R^2=CH_3$,

nechá reagovat v benzenu s benzylchlorformiátem za přítomnosti přebytku hydrogenuhličitanu sodného při teplotě 25 až 60 °C po dobu 3 až 24 hodin s následující O-methylací hydroxyskupin v polohách C-6, C-11 a C-4'' intermediárního 2'-O,3'-N-bis-(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-erythromycinu A vzorce IIb



(IIb)

v němž $R^1=R^2$ a značí $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$,

s 1-18molárním přebytkem methyljodidu, v přítomnosti hydridu sodného, ve směsi dimethylsulfoxidu a tetrahydrofuranu jako rozpouštědla, při teplotě 0°C až teplotě místnosti, po dobu 3 až 30 hodin, za vzniku směsi 2'-0,3'-N-bis(benzyloxykarbonyl)-N-demethyl-azithromycinů A vzorce I, v němž

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 $R^1=R^2=\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R^3=R^4=R^5=\text{CH}_3$,

která se podrobí

A) chromatografickému dělení na sloupci silikagelu a získají takto chromatograficky homogenní sloučeniny Ia-Id, z kterých se potom odstraní chránicí skupiny v polohách 2' a 3' hydrogenolýzou v ethanolu v přítomnosti palladia na uhlí jako katalyzátoru, v atmosféře vodíku při tlaku 0,1 až 2 MPa za míchání reakční směsi, po dobu 2 až 10 hodin při teplotě místnosti, za vzniků derivátů O-methyl-N-demethyl-azithromycinu A vzorce I, v němž

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 $R^1=R^2=\text{H}, R^3=R^4=R^5=\text{CH}_3$,

které se potom podrobí redukční N-methylaci 3'-methylaminoskupiny použitím 1 až 3 ekvivalentů formaldehydu (37 % hmot.) a stejného nebo dvojnásobného množství kyseliny mravenčí (98 % hmot.) nebo jiného zdroje vodíku, v chloroformu jako inertním rozpouštědlem, při refluxní teplotě reakční směsi po dobu 2 až 8 hodin, za vzniku derivátů O-methyl-azithromycinu A vzorce I, v němž

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 $R^1=R^3=R^5=\text{H}, R^2=R^4=\text{CH}_3$,

Il $R^1=\text{H}, R^2=R^3=R^4=R^5=\text{CH}_3$,

nebo

B) odstranění chránicí benzyloxykarbonylové skupiny v polohách 2' a 3' hydrogenolýzou popsanou v A) za vzniku směsi derivátů O-methyl-azithromycinu A vzorce I, v němž

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 $R^1=R^3=R^5=\text{H}, R^2=R^4=\text{CH}_3$,

Il $R^1=\text{H}, R^2=R^3=R^4=R^5=\text{CH}_3$,

která se potom podrobí dělení na sloupci silikagelu, čímž se získají chromatograficky homogenní O-methyl-azithromyciny

A vzorců Ii až Il, které se popřípadě nechají reagovat s alespoň jedním ekvivalentem kyseliny za vzniku farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

16. Použití O-methylderivátů azithromycinu A vzorce I podle nároku 1 pro přípravu antibakteriálních farmaceutických přípravků, obsahujících antibakteriálně účinné, fyziologicky přijatelné množství uvedených sloučenin vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič.

Konec dokumentu
