



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 69467
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 02 1986

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 498/22 *

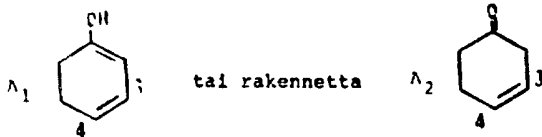
(21) Patentihakemus — Patentansökning 811565
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 21.05.81
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 21.05.81
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 23.11.81
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.10.85
(86) Kv. hakemus — Int. ansökan
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 22.05.80
Italia-Italien(IT) 3429 A/80
Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Alfa Farmaceutici S.p.A., 5 Via Ragazzi del '99, 40133 Bologna, Italia-Italien(IT)
(72) Egidio Marchi, Casalecchio di Reno (BO), Lauretta Montecchi, Casalecchio di Reno (BO), Italia-Italien(IT)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten pyrido- ja isokino-liini(1',2':1,2)imidatso(5,4-c)rifamysiini S ja SV-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara pyrido- och isokinolin(1',2':1,2)imidazo(5,4-c)rifamycin S och SV-derivat

(57) Tiivistelmä

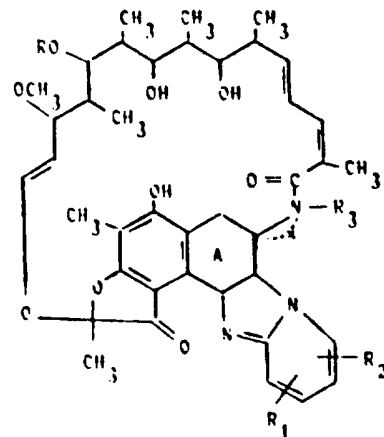
Uusia rifamysiini johdannaisia, jotka ovat seuraavaa yleistä kaavaa

jossa A on rakennetta



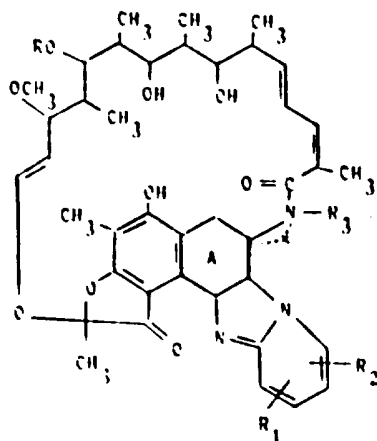
-x- on kemiallinen sidos tai ei mitään, R on vety tai asetyyli, R₁ ja R₂ ovat toisistaan riippumatta vety, C₁-C₄-alkyyli, bentsyylioksi, mono- ja di-C₁-C₃-alkyyliamino-C₁-C₄-alkyyli, C₁-C₃-alkoksi-C₁-C₄-alkyyli, hydroksimetyyli, hydroksi-C₂-C₄-alkyyli tai nitro tai R₁ ja R₂ muodostavat pyridiiniytimen kahden peräkkäisen hiiliatomin kanssa bentseenirenkaan, joka valinnaisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella metyyli- tai etyyli-ryhmällä, R₃ on vetyatomi tai ei mitään, sillä edellytyksellä, että kun A on A₁, -x- ei ole mitään ja R₃ on vetyatomi ja sillä lisäedellytyksellä, että kun A on A₂, -x- on kemiallinen sidos ja R₃ ei ole mitään.

Yhdisteitä voidaan käyttää bakteerinvastaisesti.



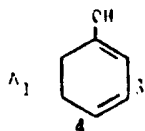
(57) Sammandrag

Nya rifamycinderivat med följande allmänna formel

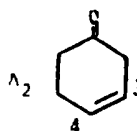


vari

A kan vara strukturen



eller strukturen

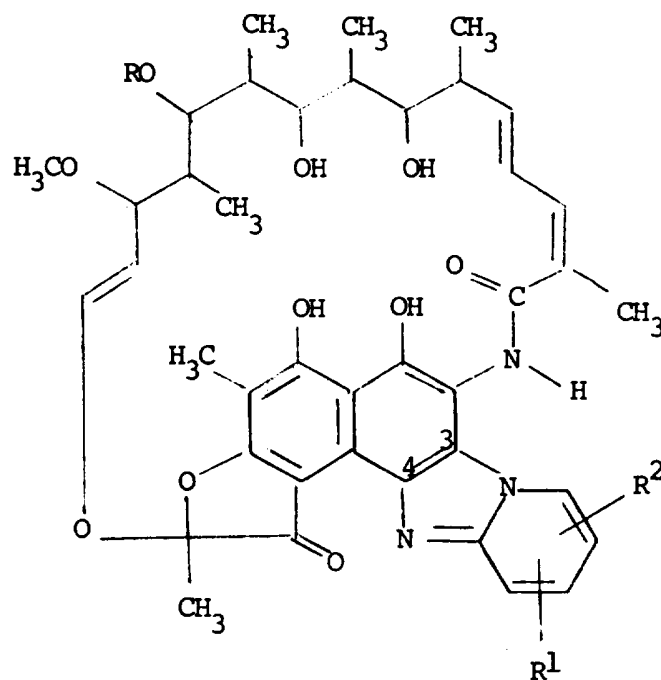


-x- är en kemisk bindning eller ingenting;
 R är väte eller acetyl; R_1 och R_2 oberoende av
 varandra är väte, (C_{1-4}) alkyl, bensyloxi, mono- och
 di- (C_{1-3}) alkylamino- (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-3}) alkoxi-
 (C_{1-4}) alkyl, hydroximetyl, hydroxi- (C_{2-4}) -alkyl,
 nitro eller R_1 och R_2 tagna tillsammans med två
 konsekutiva kolatomer i pyridinkärnan bildar en
 bensenring som eventuellt är substituerad med en
 eller två metyl- eller etylgrupper; R_3 är en väte-
 atom eller ingenting; under förutsättning av att
 när A är A_1 är -x- ingenting och R_3 är en väteatom;
 under den vidare förutsättningen att när A är
 A_2 är -x- en kemisk bindning och R_3 är ingenting.
 Föreningarna besitter antibakteriell användbarhet.

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten pyrido- ja isokinoliini(1',2':1,2)imidatso(5,4-c)rifamysiini S ja SV-johdannaisten valmistamiseksi

5 Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavojen Ia ja Ib mukaisten pyrido- ja isokinoliini (1',2':1,2)-imidatso(5,4-c)rifamysiini S ja SV-johdannaisten valmistamiseksi,

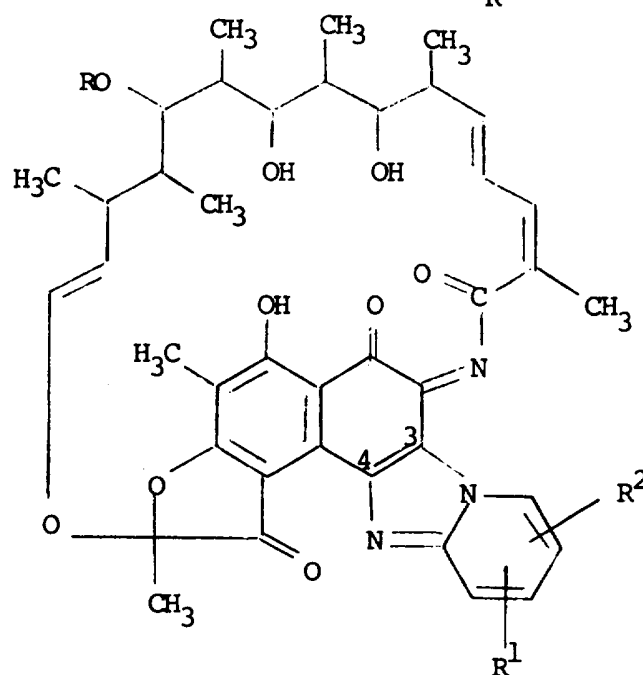
10



Ia

20

25



Ib

30

35

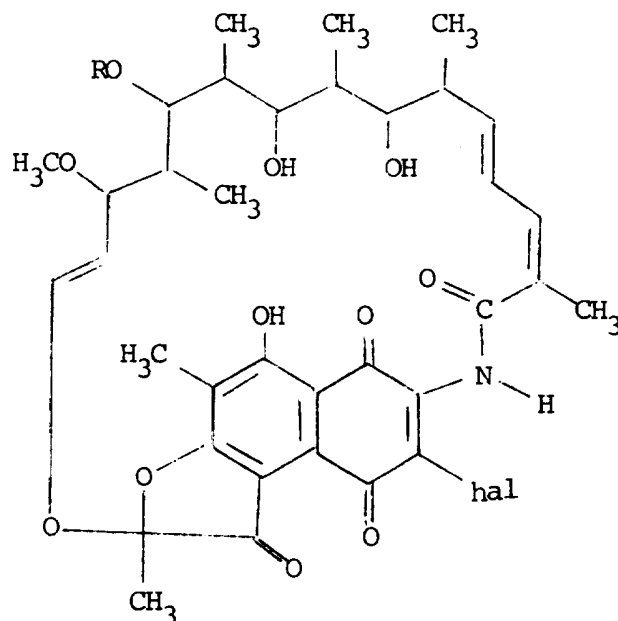
joissa kaavoissa R on vety tai asetyyli, R^1 on vety, C_{1-4} -alkyyli tai bentsyylioksi ja R^2 on vety tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä pyridiylirenkaan kanssa isokinoliinirengasrakenteen.

5 Alan kirjallisuudesta tunnetaan rifamysiinijohdannaisia, joissa on 3,4-asemissa kondensoitu heterosyklinen rengas. Esimerkiksi ZA-patenttijulkaisussa 68/0903 kuvataan pyrrolo[5,4-c]rifamysiini SV-johdannaisia ja DE-patenttijulkaisuisissa 2 739 671 ja 2 739 623 kuvataan imidatso[5,4-c]-rifamysiini SV-yhdisteitä, joiden 1- ja 2-asemassa on substituuentti. DE-patenttijulkaisusta 2 741 066 tunnetaan tiat-
10 solo[5,4-c]rifamysiini SV-(rifamysiini P)-johdannaisia.

Nyt on havaittu, että kaavojen Ia ja Ib mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia bakteerinvastaisina aineina.

15 Kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteryhmien määrittelyssä käytetty termi C_{1-4} -alkyyli tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyyliradikaaleja, kuten metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, sek.-butyyliä, isobutyylä tai tert.-butyyliä.

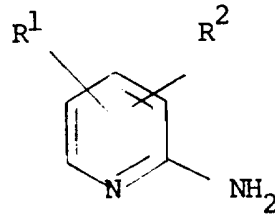
20 Kaavojen Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa siten, että 3-halogeenirifamysiini, jonka kaava on



II

jossa hal on halogeeni ja R on vety tai asetyyli, saate-
taan reagoimaan mooliylimäärän kanssa yhdistettä, jonka
kaava on

5



III

10 jossa R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, inertin or-
gaanisen liuottimen läsnäollessa huoneenlämpötilassa noin
1-4 tuntia, jolloin saadaan kaavan Ib mukainen yhdiste,
minkä jälkeen haluttaessa

15 a) saatu kaavan Ib mukainen yhdiste muutetaan vas-
taavaksi kaavan Ia mukaiseksi yhdisteeksi käsittelemällä
pelkistimellä, kuten L-(-)-askorbiinihapolla inertissä or-
gaanisessa liuottimessa,

20 b) saatu kaavan Ia mukainen yhdiste muutetaan vas-
taavaksi kaavan Ib mukaiseksi yhdisteeksi käsittelemällä
hapettimella, kuten mangaanidioksidilla, lyijytetra-asetaat-
tilla, dikloori-disyano-bentsokinonilla, 2,3,4,5-tetrakloori-
bentsokinonilla, tai 2,3,5,6-tetrakloori-bentsokinonil-
la, tai

25 c) kaavan Ia ja Ib mukainen yhdiste, jossa R on
asetyyli, muutetaan vastaavaksi kaavan Ia tai Ib mukaiseksi
yhdisteeksi jossa R on vety, heikosti alkalisella hydro-
lyysillä.

30 Pääreaktio suoritetaan saattamalla kaavan II mukai-
nen yhdiste kosketukseen mooliylimäärän kanssa kaavan III
mukaista yhdistettä. Käytetään noin 2-9 mooliekvivalenttia
kaavan III mukaista yhdistettä mooliekvivalenttia kohti kaa-
van II mukaista yhdistettä. Reaktio suoritetaan inertissä
organisessa liuottimessa, kuten 1-4 hiiliatomia sisältä-
vässä alifaattisessa alkanolissa, 1-2 hiiliatomia sisältä-
vässä halogenoidussa alemmassa hiilivedyssä, dioksaanissa,
35 tetrahydrofuraanissa tai niiden seoksissa. Saatu kaavan Ib
mukainen yhdiste voidaan pelkistää vastaavaksi kaavan Ia mu-

kaiseksi yhdisteeksi sopivalla pelkistimellä kuten 1-(-)-askorbiinihapolla inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Pelkistys, joka voidaan toteuttaa eristämättä kaavan Ib mukaista yhdistettä, suoritetaan lähinnä huoneenlämpötilassa, joskin lievä lämmitys saattaa joskus edistää reaktiota. Reaktio, jonka kesto vaihtelee n. 10 minuutista n. yhteen tuntiin, tapahtuu inertissä orgaanisessa liuottimessa, jona voidaan käyttää esim. 1-4 hiiliatomia sisältävää alifaattista alkanolia, 1-2 hiiliatomia sisältävää halogenoitua hiilivetyä, dioksaania, tetrahydrofuraania tai niiden seosta. Saadut kaavan Ia mukaiset yhdisteet voidaan vuorostaan muuttaa vastaaviksi kaavan Ib mukaisiksi yhdisteiksi sopivalla hapettamalla, kuten mangaanidioksidilla, lyijytetra-asetaatilla, diklooridisyanobentsokinonilla, 2,3,4,5-tetraklooribentsokinonilla tai 2,3,5,6-tetraklooribentsokinonilla ja niiden analogeilla. Tämä reaktio suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa esim. edellä kuvatuissa, ja lämpötilassa, joka on huoneenlämpötilan reaktioseoksen kiehumislämpötilan välillä. Reaktio on täydellinen n. 10 minuutissa -
1 tunnissa.

Kaavojen Ia ja Ib mukaiset yhdisteet, joissa R on vety, valmistetaan vastaavista yhdisteistä, joissa R on ase-tyyli, hydrolysoimalla emäksisissä olosuhteissa. Tämä hydrolyysi suoritetaan liuottimen, tavallisesti 1-4 hiiliatomia sisältävän alifaattisen alkanolin läsnäollessa käsittelemällä kaavan Ia tai Ib mukaista yhdistettä mooliyhdyntämällä emästä, esim. natrium- tai kaliumhydroksidia tai -karbonaattia huoneenlämpötilassa n. 1-5 tuntia.

Yhdisteet eristetään reaktiiväliaineesta menetelmin, jotka alan ammattimiehelle ovat hyvin tunnettuja. Voidaan esimerkiksi uuttaa sopivalla orgaanisella liuottimella, kuten etyyliasetaatilla, kloroformilla, metyleenikloridilla ja vastaavilla tai niiden seoksilla, orgaaninen uute haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan sopivaan liuottimeen, josta lopputuote eristetään. Vaihtoehtoisesti reaktioseos voidaan suoraan haihduttaa kuiviin ja saatu jäännös vuoros-

taan liuottaa sopivaan liuottimeen, josta lopputuote eristetään. Suositeltavia kiteytysliuottimia ovat vesi, metanoli, etanoli, n-propanoli, isopropanoli, n-heksaani, etyyliasettaatti, metyleenikloridi, kloroformi, etyleeniglykolimonometyylietteri tai niiden seokset.

Lähtöaineina käytettäviä kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa US-patenttijulkaisussa 4 179 438 kuvatulla menetelmällä. Kaavan III mukaiset yhdisteet ovat kaupallisia tuotteita.

Kuten edellä mainittiin ovat kaavojen Ia ja Ib mukaiset yhdisteet käyttökelpoisia bakteerinvastaisina aineina. Tarkemmin sanoen niillä on huomattava teho in vitro sekä gram-positiivisiin (esim. erilaiset Staph. aureus-kannat) että gram-negatiivisiin bakteereihin, joista osa on eristetty kliinisesti, joita patologisissa tiloissa esiintyy suoliston bakteerifloorassa.

Edustavilla kaavojen Ia ja Ib mukaisilla yhdisteillä saadut tulokset on esitetty yhteenvetona seuraavassa taulukossa. Ne edustavat tehoaineen minimiestokonsentraatiota (MEK), joka in vitro pystyy estämään patogeenisten bakteerien kasvun ja ne ilmaistaan mikrogrammoina ainetta per millilitra viljelyliuosta (γ /ml).

Taulukko 1 (MEK)

Kanta	Yhdiste esimerkistä											
	1	2	3	5	6	7	8	10	11	12		
<i>Staph. aureus</i> 209 P FDA	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
<i>Staph. aureus</i> Colliva	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,001
<i>Pseud. aeruginosa</i> ATCC 10145	n.d.	n.d.	n.d.	~1,5	n.d.	n.d.	n.d.	0,7-1,5	6-12	6-12	3-6	3-6
<i>Esch. coli</i> Beltrami	0,7	0,7	0,7-1,5	~12	0,7-1,5	<0,7	0,7-1,5	6-12	0,3	0,3	0,3-0,7	6-12
<i>Esch. coli</i> 47/9	12-25	~12	12-25	~12	12-25	6-12	12-25	~12	6-12	6-12	6-12	6-12
<i>Esch. coli</i> ML/35	6-12	6-12	12-25	~25	~6	6-12	6-12	12-25	3-6	3-6	3-6	3-6
<i>Kleb. pneumoniae</i> Ottaviani	12-25	6-12	12-25	~12	12-25	6-12	12-25	6-12	6-12	6-12	6-12	6-12
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 9484	12-25	~6	12	n.d.	~12	~6	6-12	n.d.	6-12	6-12	6-12	6-12
<i>Salm. p.tiphy</i> B 0248 K Sclavo	6-12	12-25	12	3-6	~6	6-12	6-12	~3	3-6	6-12	6-12	6-12
<i>Salm.tiphymurium</i> ATCC 13311	~12	3-6	3-6	6-12	6-12	3-6	3-6	6-12	~3	~3	~3	~3
<i>Salm.p.tiphy</i> A	12-25	~6	12-25	n.d.	12-25	~6	6-12	n.d.	~3	~3	3-6	3-6
<i>Enter. cloacae</i> ATCC13047	n.d.	n.d.	n.d.	6-12	n.d.	n.d.	12-25	6-12	6-12	6-12	6-12	6-12
<i>Shigh. sonnei</i> ATCC 9290	6-12	12-25	6-12	~12	6-12	12-25	6-12	6-12	~1,5	~1,5	~1,5	~1,5
<i>Shigh. flexneri</i>	~12	~12	3-6	n.d.	6-12	~12	3-6	n.d.	3-6	3-6	3-6	3-6

< = vähemmän kuin
 ~ = noin
 n.d. = ei määritetty

Kaavojen Ia ja Ib mukaisilla yhdisteillä on myös huomattava teho in vivo kokeelliseen infektiin, jonka *Staphylococcus aureus* aiheuttaa ihonalaisen ruiskutuksen jälkeen. Tämä teho in vivo ilmaistuna ED₅₀-arvona on n. 0,1-n. 0,5 mg/kg.

On myös havaittu, että suun kautta annon jälkeen uudet yhdisteet, päinvastoin kuin muut lääkinnässä yleisesti käytetyt rifamysiini johdannaiset, eivät juuri lainkaan imeydy eläinten elimiin ja kudoksiin ja löytyvät muuttumattomina ulosteista määränä, joka prosentuaalisesti on huomattavan suuri antomäärään verrattuna. Niinpä esim. havaittiin edustavassa kokeessa, joka suoritettiin neljän normaalisti paastonneen ja ruokitun rotan muodostamalla ryhmällä, että annettaessa suun kautta 100 mg/kg esimerkin 6 yhdistettä oli neljä tuntia annon jälkeen vain 0,2 µg/ml ja vastaavasti 6,5 µg/ml imeytynyt ruokittujen rottien seerumiin ja maksaan ja vain 0,1 µg/ml ja vastaavasti 0,7 µg/ml imeytynyt paastoavien rottien seerumiin ja maksaan.

Lisäksi suoritettiin edustava koe virtsan ja ulosteiden mukana poistuvien kaavojen Ia ja Ib mukaisten yhdisteiden määrän arvioimiseksi, jossa kuuden rotan muodostaville ryhmille annettiin 25 mg/kg esimerkin 6 yhdistettä. Ulosteita ja virtsaa kerättiin 72 tuntia ja sitten yhdisteen pitoisuus määritettiin mikrobiologisesti.

Tämän ajanjakson jälkeen ulosteista todettiin lähes 60 % yhdisteestä muuttumattomana. Virtsasta tämä yhdiste ei voitu määrittää erittäin vähäisen pitoisuuden vuoksi. Nämä arvot sekä keksinnön mukaisten yhdisteiden huomattava teho in vitro suoliston bakteerifloorassa patologisissa tiloissa esiintyviin gram-negatiivisiin bakteereihin osoittavat, että uudet yhdisteet ovat käyttökelpoisia suoliston bakteerinvastaisina aineina. Nämä tulokset saivat vahvistuksen rottakokeessa, jossa määritettiin bakteerien kokonaismäärä (bakteerien kokonaisesiintyminen) ulostenäytteissä, jotka saatiin sekä eläimistä, joille ei annettu yhdisteitä, että

eläimistä, joille päivittäin annettiin suun kautta ennal-
ta määrättyjä määriä keksinnön mukaisia yhdisteitä.

Kokeiden kesto oli seitsemän päivää ja ne suori-
tettiin kuuden eläimen muodostamilla ryhmillä. Eläinla-
5 jin (rotta) valinta on täysin perusteltu, koska rotan
ja ihmisen suoliston bakteerifloorat muistuttavat toisiaan.

Saadut tulokset ilmenevät seuraavasta taulukosta,
jossa kokonaisbakteerimäärä on ilmaistu 1 g:ssa kerättyjä
tuoreita ulosteita olevien bakteerien lukumäärän kymmen-
10 logaritmina. Edustavina yhdisteinä pidetään esimerkkien
6 ja 11 yhdisteitä.

Taulukko 2

Yhdiste	Annostus					
	1 mg/kg/päivä suun kautta		10 mg/kg päivä suun kautta		30 mg/kg/päivä suun kautta	
esi- merkistä	kokonais- bakteerimäärä		kokonais- bakteerimäärä		kokonais- bakteerimäärä	
	aerobi	anaerobi	aerobi	anaerobi	aerobi	anaerobi
6	4,50	6,00	4,50	3,60	4,50	3,30
20 11	3,50	4,83	5,00	2,83	8,20	3,75
kontrollit	6,00	9,83	5,40	7,33	9,67	6,50

Tulokset osoittavat selvästi, että uudet yhdisteet
25 aiheuttavat laboratorioeläinten suoliston bakteeriflooran
huomattavan vähenemisen. Havaittiin myös, että uusien yhdis-
teiden aikaansaama vaikutus on jopa suurempi kuin neomysii-
nillä, joka on suoliston bakteerinvastaisena aineena käy-
tetty aminoglykosidiantibiootti (ks. esim. Remington's
30 Pharmaceutical Sciences, s. 1126, 16. painos, Mack Publishing
Company, Pennsylvania, 1980), johon kuitenkin liittyy usei-
ta vaarallisia sivuvaikutuksia (ks. jälleen Remington's
Pharmaceutical Sciences, s. 1274).

Näihin edullisiin biologisiin ominaisuuksiin liittyy hyvin vähäinen myrkyllisyys, joka LD₅₀-arvona ilmaistuna on suun kautta annon jälkeen yli 200 mg/kg sekä rotalla että hiirellä.

- 5 Kaavojen Ia ja Ib mukaisia yhdisteitä voidaan anostaa monella tavalla esim. suun kautta, paikallisesti tai lihakseen. Tällaisia annostustapoja varten aineet yhdistetään tavanomaisiin farmaseuttisiin annostusformulaateihin. Nämä formulaatit sisältävät seoksena tehoaineen
- 10 kanssa tavanomaisia lisäaineita kuten makeuttamisaineita, makuaineita, väriaineita, päällystys- ja säilöntäaineita, tehottomia laimentimia, esim. kalsium- tai natriumkarbonaattia, laktoosia ja talkkia, sideaineita, esim. tärkkelystä, gelatiinia ja polyvinyylipyrrolidonia,
- 15 suspendoimisaineita, esim. metyyliiselluloosaa tai hydroksietyyliiselluloosaa ja kostutusaineita, esim. lesitiiniä, polyoksietyleenistearaattia ja polyoksimetyleenisorbitaani-mono-oleaattia. Paikallisesti ja lihakseen käytettävä valmiste voi sisältää tehoainetta liuotettuna
- 20 tai suspendoituna tislattuun ja pyrogeenittömään veteen seoksena tavallisesti käytettyjen farmaseuttisten kantajien kanssa.

Seuraavat esimerkit valaiset tarkemmin keksintöä.

- UV-spektrit ajettiin absoluuttisessa metanolissa
- 25 Perkin-Elmer 552 spektrofotometrillä.

IR-spektrit ajettiin KBr-tablettina Perkin-Elmer 281-B spektrofotometrillä.

- Jollei muuta nimenomaan mainita ¹H-NMR ja C-NMR ajettiin CDCl₃:ssa Varian XL 100 spektrofotometrillä
- 30 käyttäen tetrametyylisilaania vertailuaineena. Ilmoitetut arvot vastaavat oletettuja rakenteita.

Esimerkki 1N-dehydro-4-deoksi-2-imino-4'-metyylipyrido-
[1',2':1,2]imidatso-[5,4-c]rifamysiini S

Liuokseen, jossa oli 1,54 g (0,002 moolia)

- 5 3-bromirifamysiini S:ää liuotettuna 10 ml:aan etanolia, lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen 0,430 g ((0,004 moolia) 2-amino-4-metyylipyridiiniä. Reaktioseosta pidettiin tässä lämpötilassa n. kaksi tuntia eli niin kauan, että 3-bromirifamysiini S oli täysin hävinnyt
- 10 [TLC-kontrolli, eluointisysteemi $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH} = 40:1$ (t/t)], jonka jälkeen lisättiin 250 ml etyyliasettaattia. Orgaaninen faasi eristettiin; pestiin ensin 5 %:isella sitruunahapon vesiliuoksella ja sitten vedellä pH-arvoon 7 ja kuivattiin natriumsulfaatin päällä. Kuiviin haihduttamisen
- 15 jälleen saatu jäännös liuotettiin etanoliin, josta otsikko-yhdiste saostui, saanto 1,35 g (86 % teoreettisesta), sp. 228-232°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	242	544
	272	391
	320	204
	342	190
	375	76
	415	116

- 25 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3440 (b), 2960 (s), 2920 (w), 2860 (w), 2800 (w), 1728 (s), 1708 (s), 1635 (w), 1590 (s), 1500 (w).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ -spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,02 (d, 3H), 0,04 (d, 3H), 0,53 (d, 3H), 0,91 (d, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,75-3,05 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,58 (d, 1H), 4,02 (d, 1H),

4,82 (d, 1H), 5,36 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,5-6,8
(m, 3H), 7,00 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 9,32 (d, 1H),
13,4 (s, 1H),

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, dd = suble-
tin dubletti.

5

¹³C-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havait-
tiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 7,35, 8,18, 9,55,
10,61, 14,18, 20,69, 21,44, 21,80, 22,26, 34,23, 36,45,
37,05, 39,80, 57,30, 73,98, 76,18, 77,06, 78,47, 108,20,
109,82, 110,45, 111,22, 117,63, 118,31, 118,89, 120,90,
125,13, 127,09, 128,44, 132,83, 138,61, 139,71, 142,03,
142,44, 146,45, 146,52, 150,01, 170,98, 172,57, 180,62,
181,92.

10

Esimerki 2-5

15

Seuraavat yhdisteet valmistettiin pääasiassa
yllä olevan esimerkin menetelmän mukaan käyttäen lähtö-
aineina sopivaa kaavan II 3-halogeenirifamysiini S:ää
ja määrättyä kaavan III yhdistettä.

Esimerkki 2

20

N-dehydro-4-deoksi-2-imino-5'-metyylipyrido-

/1',2':1,2/imidatso-/5,4-c/rifamysiini S

Tämä yhdiste valmistettiin 1,54 g:sta (0,002 moole-
lia) 3-bromirifamysiini S:ää ja 0,432 g:sta (0,004 moole-
lia) 2-amino-3-metyylipyridiiniä, saanto 1,2 g (78 %
teoreettisesta), sp. 208-212°C (hajoaa).

25

UV-spektri: λ maks (m μ) $E_{1\text{cm}}^{1\%}$

30

238	574
270	370
310	298
370	103
422	131
440	122

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3450 (b), 2980 (s), 2920 (s), 2870 (s), 2820 (s), 1735 (s), 1710 (s), 1660 (s), 1630 (s), 1600 (s), 1555 (s).

5 ^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,0 (d, 3H), 0,54 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,3 (d, 3H), 1,73 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 2,5-3,0 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,9 (d, 1H), 10 4,74 (d, 1H), 5,3 (q, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,4-7,0 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 9,22 (s, 1H), 13,25 (s, 1H).
s = signletti, d = dubletti, q = kvartetti, m = multipletti.

Esimerkki 3

N-dehydro-4-deoksi-2-imino-3'-metyylipyrido-

15 $\sqrt{1',2''1,2}$ imidatso- $\sqrt{5,4-c}$ rifamysiini S

Tämä yhdiste valmistettiin 1,54 g:sta (0,002 moolia 3-bromirifamysiini S:ää ja 0,432 g:sta (0,004 moolia) 2-amino-5-metyylipyridiiniä, saanto 1,05 g (67 % teoreettisesta).

20	UV-spektri:	λ_{maks} (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
		242	459
		274	362
		322	260
		345	155
25		384	79
		418	99
		510	36

30 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3410 (b), 3340 (b), 2960 (s), 2920 (s), 2880 (w), 2840 (w), 1735 (s), 1710 (w), 1655 (s), 1620 (vw), 1598 (s), 1505 (s).

S = voimakas, b = leveä, w = heikko, vw = hyvin heikko.

35 ^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,04 (d, 3H), 0,55 (d, 3H),

0,93 (d, 3H), 1,1-1,5 (m, 4H), 1,8 (s, 3H), 2,09 (s, 3H),
 2,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,7-3,3 (m, 2H),
 3,13 (s, 3H), 3,52 (s, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,1 (d, 1H),
 4,9 (d, 1H), 5,45 (q, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,6-6,9 (m, 3H),
 5 7,55 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 9,55 (s, 1H), 13,35 (s, 1H).
 s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, q = kvar-
 tetti.

Esimerkki 4

10 5'-bentsyylioksi-N-dehydro-4-deoksi-2-iminopyrido-
1',2':1,2/imidatso-5,4-c/rifamysiini S

Tämä yhdiste valmistettiin 1,54 g:sta (0,002 moolia)
 3-bromirifamysiini S:ää ja 1,6 g:sta (0,008 moolia)
 2-amino-3-bentsyylioksipyridiiniä, saanto 0,840 g
 (46 % teoreettisesta), sp. 198-203°C (hajoaa).

15 UV-spektri:

	maks (m μ)	E _{1%} ^{1cm}
	245	536
	275	349
	320	238
20	420	95

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin
 seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹): 3450 (b), 2980 (w),
 2970 (s), 2930 (s), 2920 (vw), 1730 (s), 1710 (s), 1655
 (s), 1625 (vw), 1595 (s), 1545 (s), 1505 (s).

25 b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

¹H-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin
 seuravilla δ -arvoilla (ppm): 0,08 (d, 3H), 0,53 (d, 3H),
 0,94 (d, 3H), 1,1-1,6 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,12 (s, 3H),
 1,3 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 2,7-3,2 (m, 2H), 3,15 (s, 3H),
 30 3,3-3,8 (m, 2H), 4,10 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,42 (q, 1H),
 5,9 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,5-6,8 (m, 3H), 6,9-7,2
 (m, 2H), 7,3-7,8 (m, 5H), 9,14 (q, 1H), 13,39 (s, 1H).
 s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, q = kvar-
 tetti.

Esimerkki 5N-dehydro-4-deoksi-2-iminoisokinoliini-/2',1':1,2/imidatso/5,4-c/-rifamysiini S

Tämä yhdiste valmistettiin 0,820 g:sta (0,001
5 moolia) 3-jodirifamysiini S:ää ja 0,288 g:sta (0,002
moolia) l-aminoisokinoliinia, saanto 0,510 g
(62 % teoreettisesta), sp. 198-203°C (hajoaa).

UV-spektri:	maks (m μ)	E _{1cm} ^{1%}
	256	765
10	322	264
	338	260
	413	107

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin
seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹): 3460, 3120 (w), 3060
15 (w), 2980 (s), 2930 (s), 2880, 2820, 1735 (s), 1715 (s),
1660, 1625 (vw), 1600, 1525.

s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

¹H-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin
seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,06 (d, 3H), 0,22
20 (d, 3H), 0,5 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,00
(s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 2,5-3,00 (m, 2H),
3,10 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 3,6 (d, 1H), 4,00 (s, 1H),
4,76 (d, 1H), 5,39 (q, 1H), 6,8 (m, 3H), 7,38 (d, 1H),
7,6-7,9 (m, 3H), 9,00 (m, 1H), 9,20 (d, 1H).

25 s = singletti, d = dubletti, q = kvartetti, m = multipletti.

Esimerkki 64-deoksi-4-metyylipyrido/1',2':1,2/imidatso-/5,4-c/rifamysiini SV

30 Liuotettiin 1 g (0,00127 moolia) esimerkin 1 mukaista
yhdistettä 50 ml:aan absoluuttista etanolia ja muodostu-
neeseen liuokseen lisättiin 20 ml 5 %:ista L(-)-askor-
biinihappovesiliuosta. Seosta pidettiin huoneen lämpö-
tilassa n. tunti eli niin kauan, että esimerkin 1 yhdiste
35 oli hävinnyt /TLC-kontrolli, eluointisysteemi CHCl₃ -
CH₃OH = 23:2 (t/t)/ ja sitten uutettiin 50 ml:lla etyy-

liasettaattia. Kun oli pesty vedellä pH-arvoon 7 ja kuivattu natriumsulfaatin päällä liuotin haihdutettiin ja saatu jäännös liuotettiin glykolimonometyylietterin ja veden seokseen tilavuussuhteessa 70:30. Saostunut

5 otsikkoyhdiste eristettiin suodattamalla, saanto 0,840 g (85 % teoreettisesta), sp. 200-205°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (nm)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	232	489
	260	339
10	292	295
	320	216
	370	119
	450	159

15 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3440 (b), 2960 (s), 2920 (s), 2860 (w), 2820 (vw), 1705 (s), 1640 (s), 1580 (s), 1500 (s).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

20 ^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,56 (d, 3H), 0,14 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,2-3,9 (m, 3H), 4,15-5,20 (m, 2H), 5,9-6,9 (m, 4H), 7,06

25 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 11,0 (s, 1H), 13,12 (s, 1H).

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, dd = dubletin dubletti.

30 ^{13}C -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 6,98, 8,06, 8,21, 10,76, 17,56, 20,43, 20,78, 21,44, 22,35, 32,91, 36,93, 37,78, 38,59, 56,99, 72,65, 73,91, 76,75, 77,86, 97,83, 103,86, 104,09, 108,97, 109,99, 112,03, 114,96, 115,52, 117,61, 119,26, 122,99, 125,35, 128,44, 128,96, 136,21, 138,87,

35 141,75, 142,10, 147,74, 155,10, 170,63, 171,89, 182,19, 188,84.

Esimerkit 7-10

Seuraavat yhdisteet valmistettiin pääasiassa
esimerkissä 6 kuvatulla tavalla.

Esimerkki 7

5 4-deoksi-5'-metyylipyrido/1',2':1,2/imidatso-
5,4-c/rifamysiini SV

Tämä yhdiste valmistettiin 1 g:sta (0,00127 moolia) esimerkin 2 yhdistettävä, saanto 0,940 g (95 % teoreettisesta), sp. 185-190°C (hajoaa).

10	UV-spektri:	λ maks. (nm)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
		217	470
		235	544
		262	333
15		273	303
		292	295
		320	205
		356	99
		373	122
		440	164
20		454	166

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3440 (b), 3300 (b), 3200 (b), 2960 (s), 2920 (w), 2850 (vw), 1730 (s), 1710 (w), 1640 (s), 1595 (s), 1580 (b), 1555 (w).

25 b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.
 $^1\text{H-NMR}$ -spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,64, (d, 3H), 0,02 (d, 3H), 0,45 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,97 s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,95 (s, 3H),
30 2,6-5,8 (m, 5H), 4,5-5,25 (m, 2H), 5,5-7,0 (m, 4H), 7,25-7,75 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 14,86 (s, 1H), 16,77 (s, 1H).
s = singletti, d = dubletti, m = multipletti.

Esimerkki 8

35 4-deoksi-3'-metyylipyrido/1',2':1,2/imidatso-
5,4-c/rifamysiini SV

Tämä yhdiste valmistettiin 1,5 g:sta (0,00191

moolia) esimerkin 1 yhdistettä, saanto 1,46 g (96,3 % teoreettisesta), sp. 193-198°C (hajoaa).

UV-spektri:		λ maks (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
5		218	493
		244	433
		258	338
		274	301
		294	315
10		304	207
		360	104
		373	123
		448	166

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹): 3340 (b), 3300 (b), 2960 (s), 2925 (s), 2870 (vw), 2850 (s), 1730 (s), 1710 (vw), 1650 (vw), 1640 (s), 1600 (vw), 1585 (s), 1565 (w), 1525 (vw), 1505 (s).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

¹H-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,7 (d, 3H), 0,05 (d, 3H), 0,68 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,25-4,00 (m, 5H), 4,6-5,10 (m, 2H), 5,9-6,8 (m, 4H), 7,13 (q, 1H), 7,6 (q, 1H), 8,48 (q, 1H), 14,14 (s, 1H), 16,65 (s, 1H).

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, q = kvartetti.

Esimerkki 9

30 5'-bentsyylioksi-4-deoksipyrido/1',2':1,2/imidatso/5,4-c7-rifamysiini SV

Tämä yhdiste valmistettiin 1,5 g:sta (0,00167 moolia) esimerkin 4 yhdistettä, saanto 1,6 g (96,4 % teoreettisesta), sp. 175-180°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	238	561
	260	339
	282	311
5	324	194
	355	100
	370	129
	432	153
	452	167

10 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm⁻¹). 3520 (w), 3410 (w), 3310 (w), 3210 (w), 3140 (w), 3060 (vw), 2960 (s), 2920 (s), 1750 (vw), 1730 (vw), 1710 (w), 1650 (s), 1600 (w), 1575 (s), 1505 (s).

15 s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

1^H-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm, spektri ajettiin CDCl₃ + CD₃OD:ssa): -0,65 (d, 3H), -0,25 (d, 3H), 0,73 (d, 3H), 20 0,90 (d, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,1-4,0 (m, 1H), 4,5-5,2 (m, 2H), 5,4 (s, 2H), 5,8-6,95 (m, 4H), 7,0-7,75 (m, 7H), 8,21 (d, 1H).

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti.

25 Esimerkki 10

4-deoksi-isokinoliini/2',1':1,2/imidatso/5,4-c7-rifamysiini SV

30 Tämä yhdiste valmistettiin 0,410 g:sta (0,0005 moolia) esimerkin 5 yhdistettä, saanto 0,400 g (97,5 % teoreettisesta), sp. 181-186°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (nm)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	253	532
	288	363
5	300	346
	320	290
	382	120
	430	120

10 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3440 (b), 3140 (b), 2910 (s), 2850 (w), 1700 (s), 1630 (b), 1610 (b), 1580 (w), 1555 (vw), 1535 (vw).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

15 ^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,65 (d, 3H), 0,04 (d, 3H), 0,7 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,77 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,00-3,90 (m, 4H), 4,78 (d, 1H), 4,93 (q, 1H), 5,75-7,00 (m, 4H), 7,34 (d, 1H), 7,6-8,0 (m, 6H), 16,6 (m, 1H).

20 s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, q = kvar-tetti.

Esimerkki 11

4-deoksiipyrido/1',2':1,2/imidatso/5,4-c/rifamysiini SV

25 ni SV

Liuokseen, jossa oli 2,32 g (0,003 moolia) 3-bromirifamysiini S:ää 50 ml:ssa etanolia, lisättiin huoneenlämpötilassa sekoittaen 1,41 g (0,015 moolia) 2-aminopyridiiniä. Muodostunutta seosta pidettiin samassa lämpötilassa neljä tuntia eli niin kauan, että 3-bromirifamysiini S oli täysin hävinnyt (TLC-kontrolli, eluointisysteemi etyyliasetaatti), ja sitten lisättiin 300 ml etyyliasetaattia. Orgaanista faasia pestiin 5 %:isella sitruunahappovesiliuoksella ja sitten vedellä pH-arvoon 35 7, liuotin haihdutettiin, saatu jäännös liuotettiin pienen määrään etanolia ja saatuun liuokseen lisättiin 20 ml 5 %:ista L(-)askorbiinihappovesiliuosta. Reaktio-

seosta pidettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, lisättiin 50 ml CHCl_3 :a ja pestiin sitten vedellä pH-arvoon 7. Kuivattiin natriumsulfaatin päällä, liuotin haihdutettiin ja saatu jäännös otettiin etyyliasetaatiin.

5 Saostunut otsikkoyhdiste eristettiin suodattamalla, saanto 1,8 g (77,7 % teoreettisesta), sp. 170-175°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	234	521
10	258	329
	293	301
	373	122
	450	160

15 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3440 (b), 3300 (b), 3200 (b), 2970 (s), 2930 (s), 2880 (w), 2820 (w), 1635 (s), 1605 (w), 1585 (w), 1575 (w), 1605 (s).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko.

20 ^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,54 (d, 3H), 0,18 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,88 (d, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,06 m, 1H), 5,5-5,9 (m, 3H), 6,6-7,0 (m, 1H), 7,1-7,4 (m, 1H), 25 7,6-8,0 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 13,8 (s, 1H), 15,4 (s, 1H).

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti.

30 ^{13}C -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 6,98, 8,37, 10,84, 17,53, 20,41, 20,79, 21,29, 32,96, 36,93, 37,86, 38,56, 57,08, 72,82, 74,00, 76,88, 77,87, 97,93, 104,23, 104,35, 108,94, 111,94, 112,28, 114,96, 115,02, 115,31, 119,69, 123,33, 125,42, 128,31, 129,77, 134,31, 137,06, 138,54, 141,97, 142,27, 155,14, 170,61, 171,86, 171,98, 182,32, 35 188,79.

Esimerkki 12N-dehydro-4-deoksi-2-iminopyrido/1',2':1,2/-
imidatso/5,4-c7-rifamysiini S

Lisättiin 1 g mangaanidioksidia liuokseen, jossa
 5 oli 1,5 g (0,00194 moolia) esimerkin 11 yhdistettä
 30 ml:ssa CHCl_3 :a. Reaktioseosta pidettiin tässä lämpö-
 tilassa lähtöyhdisteen häviämiseen saakka (TLC-kontrolli,
 eluointisysteemi etyyliasetatti). Hapetin poistettiin
 suodattamalla, sakkaa pestiin metanolilla, metanoli-
 10 ja kloroformifaasit yhdistettiin ja pestiin 5 %:isella
 sitruunahappovesiliuoksella ja sitten vedellä neutraa-
 liksi. Kuivattiin natriumsulfaatin päällä, liuotin haih-
 dutettiin ja saatu jäännös otettiin kloroformiin ja
 n-heksaaniin. Saostunut otsikkoyhdiste eristettiin suo-
 15 dattamalla, saanto 1,45 g (97 % teoreettisesta), sp.
 207-212°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (nm)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
	233	429
	272	381
20	315	255
	342	175
	410	116

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin
 seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3460 (b), 3340 (b),
 25 2960 (s), 2930 (s), 2880 (w), 2850 (w), 1735 (s), 1710
 (vw), 1655 (s), 1625 (w), 1600 (s), 1505 (s).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

$^1\text{H-NMR}$ -spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin
 seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,02 (d, 3H), 0,5 (d, 3H),
 30 0,9 (d, 3H), 1,77 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,26 (s, 3H),
 2,29 (s, 3H), 2,75-3,05 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,42 (s, 1H),
 3,58 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,37 (q, 1H),
 6,34 (dd, 1H), 6,45-6,8 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,58 (m, 1H),
 8,04 (d, 1H), 9,50 (d, 1H), 13,28 (s, 1H).

35 s = singletti, d = dubletti, dd = dubletin dubletti,
 m = multipletti, q = kvartettti.

^{13}C -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 7,36, 8,22, 9,58, 10,71, 14,14, 20,70, 21,43, 22,25, 34,24, 36,45, 37,01, 39,75, 57,31, 73,94, 76,2, 76,91, 78,38, 108,19, 109,99, 110,36, 111,40, 116,52, 117,79, 119,55, 120,75, 125,01, 128,01, 128,32, 130,09, 132,67, 138,67, 139,99, 142,40, 146,31, 146,64, 149,48, 171,22, 172,46, 172,60, 180,26, 181,82, 192,98.

Esimerkki 13

10 25-deasetyyli-4-deoksi-4'-metyylipyrido-
1',2':1,2/imidatso/5,4-c7-rifamysiini SV

Liuos, jossa oli 1,57 g (0,002 moolia) esimerkin 6 yhdistettä ja 0,240 g natriumhydroksidia 60 ml:ssa metanolia, pidettiin huoneen lämpötilassa n. kolme tuntia eli niin kauan, että lähtöyhdiste oli hävinnyt 15 TLC-kontrolli, eluointisysteemi $\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH} = 23:2$ (t/t). Sitten reaktioseosta uutettiin 300 ml:lla CHCl_3 :a ja orgaanista uutetta pestiin ensin 10 %:isella sitruunahappovesiliuoksella ja sitten vedellä neutraa- 20 liksi. Kun oli kuivattu natriumsulfaatin päällä ja liuotin poistettu haihduttamalla saatu jäännös otettiin etyyli-asetattiin. Saostunut otsikkoyhdiste eristettiin suodatamalla, saanto 1,07 g (72 % teoreettisesta), sp. 199-200°C (hajoaa).

25	UV-spektri:	λ maks (nm)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
		234	465
		260	305
		232	274
		310	232
30		372	93
		436	138

IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3420 (b), 3330 (b), 2960 (s), 2920 (s), 2850 (s), 1735 (vw), 1725 (s), 1655 (w), 1650 (w), 1630 (vw), 1595 (s), 1585 (vw),
5 1505 (w).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

^1H -NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput, jotka ajettiin $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$:ssa, havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): -0,68 (d, 3H), -0,20 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,88 (s, 3H), 2,03 (s, 3H),
10 2,20 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,75-3,95 (m, 4H), 4,75-5,14 (m, 1H), 6,00-6,5 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti.

15 Esimerkki 14

25-desasetyyli-N-dehydro-4-deoksi-2-imino-4'-metyylipyrido[1',2':1,2]-imidatso[5,4-c]/rifamysiini S

Tämä yhdiste valmistettiin pääasiassa esimerkissä
12 kuvatulla tavalla 0,740 g:sta (0,001 moolia) esimerkin
20 13 yhdistettä, saanto 0,720 g (97 % teoreettisesta),
sp. 200-205°C (hajoaa).

UV-spektri:	λ maks (m μ)	$E^{1\%}$ 1cm
	234	465
25	260	305
	292	274
	310	232
	372	93
	436	138

30 IR-spektri: tunnusomaiset absorptiohuiput havaittiin seuraavilla taajuuksilla (cm^{-1}): 3400 (b), 2960 (s), 2920 (s), 2870 (s), 1725 (s), 1655 (w), 1645 (w), 1630 (vw), 1595 (s), 1585 (vw), 1505 (s).

b = leveä, s = voimakas, w = heikko, vw = hyvin heikko.

69467

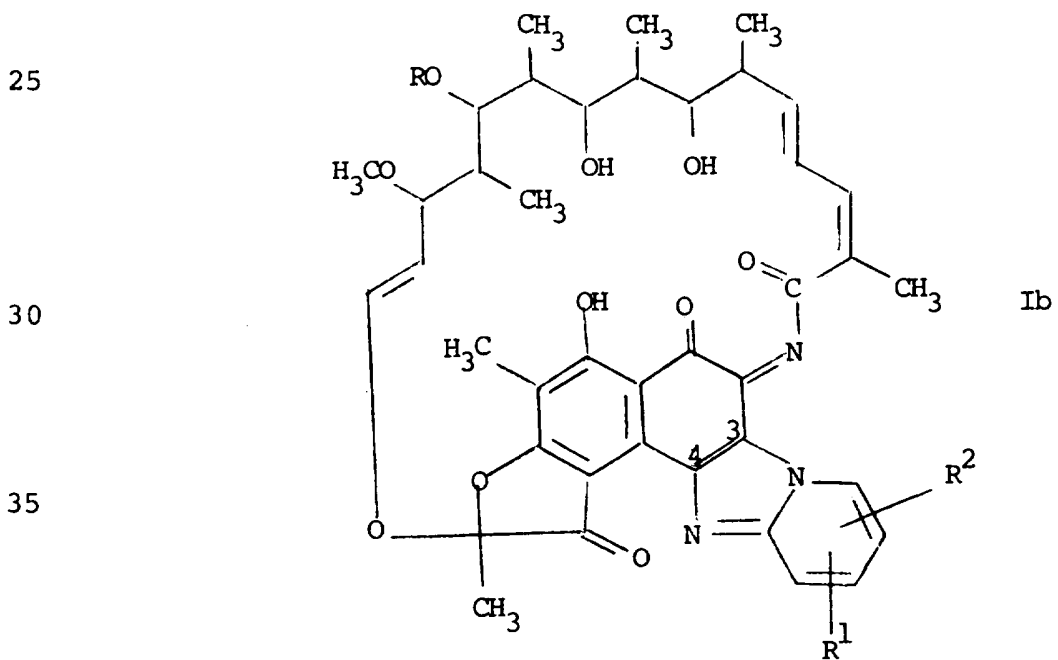
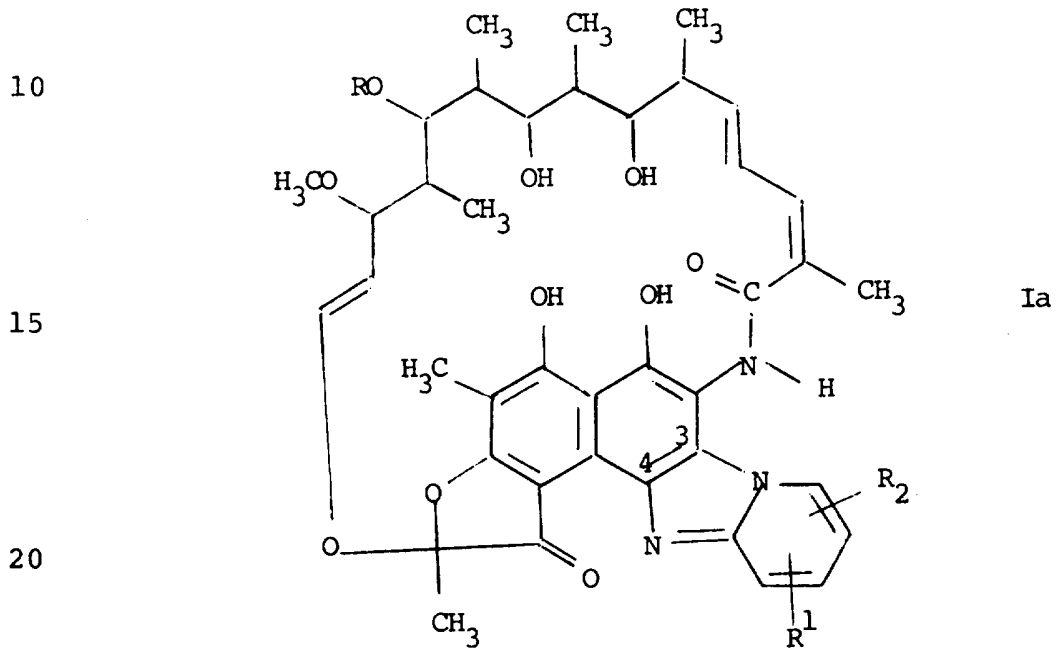
¹H-NMR-spektri: tunnusomaiset resonanssihuiput havaittiin seuraavilla δ -arvoilla (ppm): 0,25 (d, 3H), 0,42 (d, 3H), 0,65 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,76 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,8-4,1 (m, 7H), 5,24 (q, 1H), 5,8-6,75 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 9,25 (d, 1H), 13,25 (s, 1H).

5

s = singletti, d = dubletti, m = multipletti, q = kvartetti.

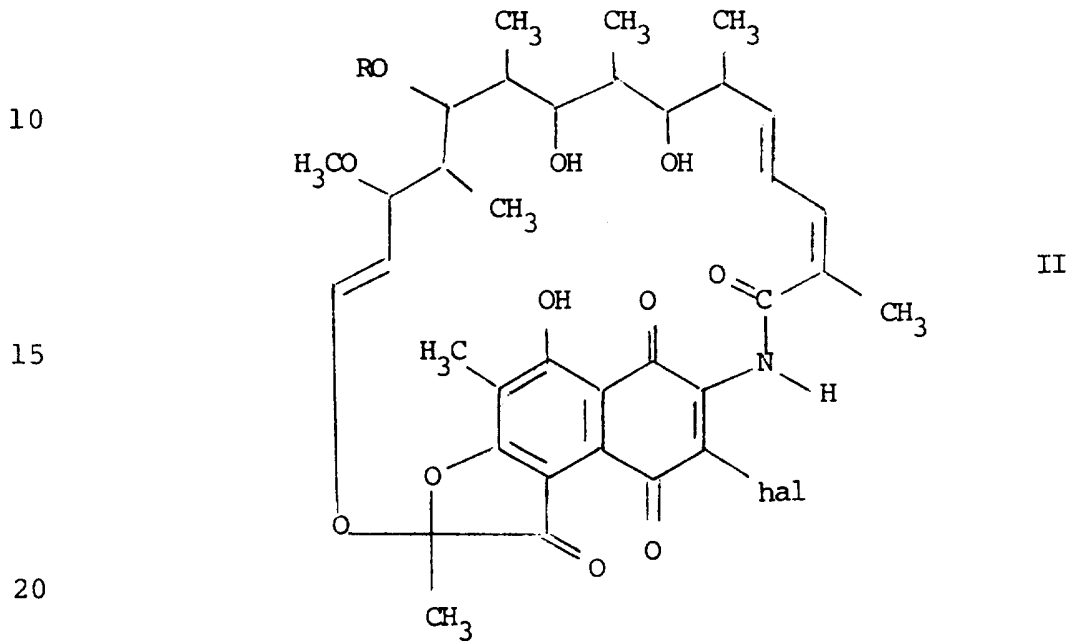
Patenttivaatimus

Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten ka-
vojen Ia ja Ib mukaisten pyrido- ja isokinoliini(1',2':1,2)-
imidatso(5,4-c)rifamysiini S ja SV-johdannaisten valmistami-
seksi,



joissa kaavoissa R on vety tai asetyyli, R^1 on vety, C_{1-4} -alkyyli tai bentsyylioksi ja R^2 on vety tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä pyridiylirenkaan kanssa isokinoliirengasrakenteen, tunnettu siitä, että 3-halogeenirifamysiini, jonka kaava on

5

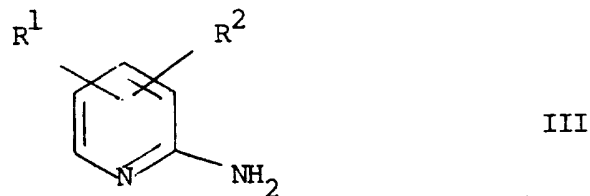


15

20

25 jossa hal on halogeeni ja R on vety tai asetyyli, saatetaan reagoimaan mooliylimäärän kanssa yhdistettä, jonka kaava on

25



30

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa huoneenlämpötilassa noin 1-4 tuntia, jolloin saadaan kaavan Ib mukainen yhdiste, minkä jälkeen haluttaessa

35

a) saatu kaavan Ib mukainen yhdiste muutetaan vastaavaksi Ia mukaiseksi yhdisteeksi käsittelemällä pelkis-

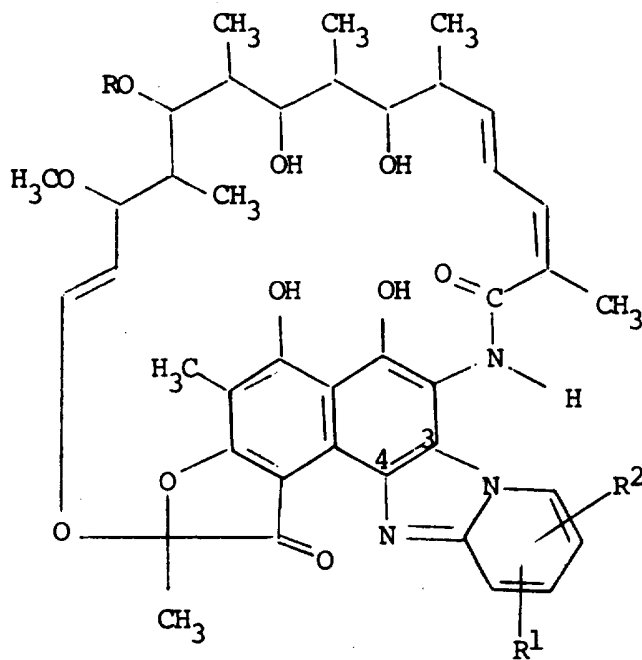
timellä, kuten L-(-)-askorbiinihapolla inertissä orgaanisessa liuottimessa,

5 b) saatu kaavan Ia mukainen yhdiste muutetaan vastaavaksi kaavan Ib mukaiseksi yhdisteeksi käsittelemällä hapettimella, kuten mangaanidioksidilla, lyijytetra-asetaatilla, dikloori-disyano-bentsokinonilla, 2,3,4,5-tetrakloori-bentsokinonilla, tai 2,3,5,6-tetrakloori-bentsokinonilla, tai

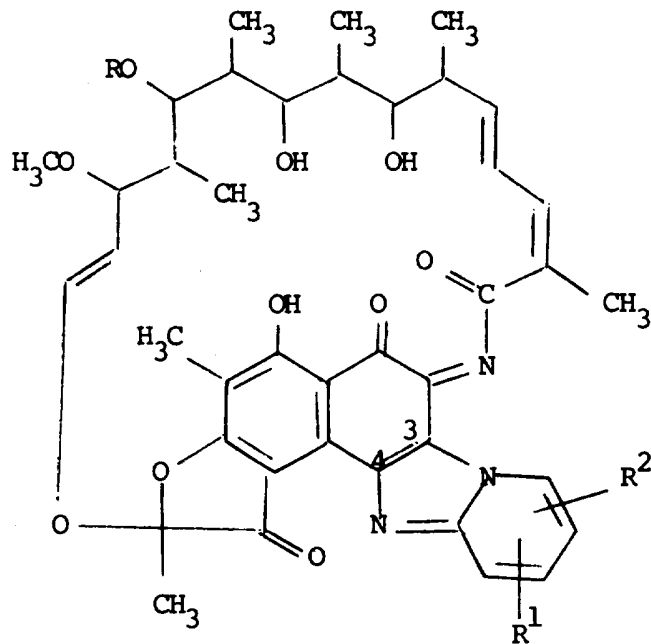
10 c) kaavan Ia tai Ib mukainen yhdiste, jossa R on asetyyli, muutetaan vastaavaksi kaavan Ia tai Ib mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R on vety, heikosti alkalisella hydrolyysillä.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara pyrido- och isokinolin(1',2':1,2)imidatso(5,4-c)-rifamysin S och SV-derivat med formeln Ia och Ib



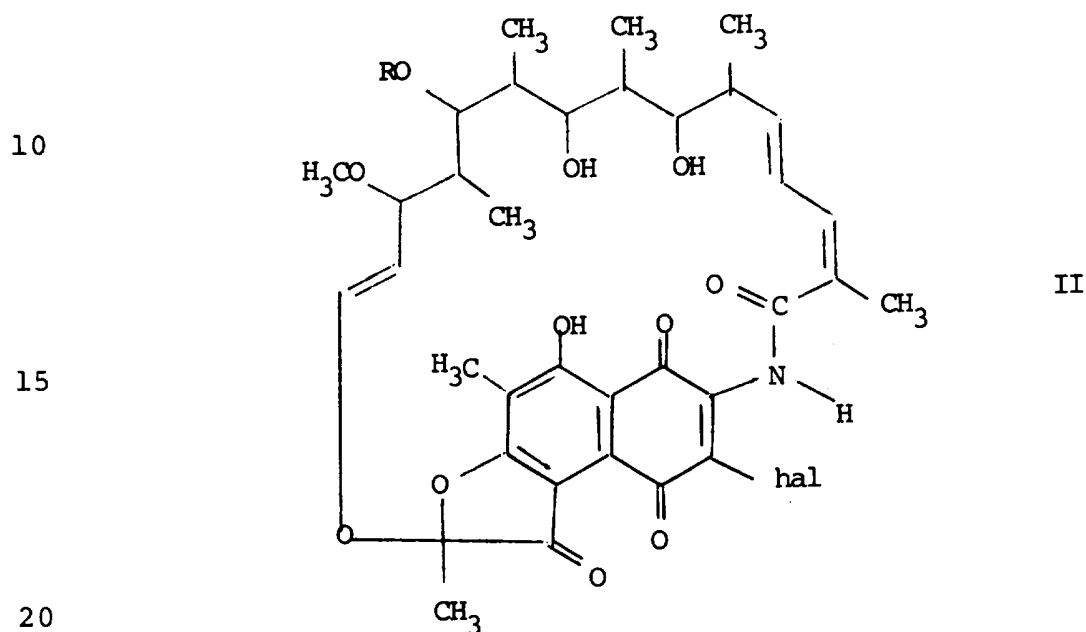
Ia



Ib

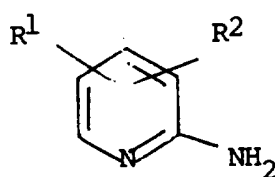
i vilka R är väte eller acetyl, R^1 är väte, C_{1-4} -alkyl eller bensyloxi och R^2 är väte eller R^1 och R^2 bildar tillsammans med pyridylringen en isokinolinringstruktur, k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-halogenrifamycin med

5 formeln



där hal är halogen och R är väte eller acetyl, omsätts med ett molöverskott av en förening med formeln

25



30 där R^1 och R^2 betecknar samma som ovan, i närvaro av ett inert organiskt lösningsmedel vid rumstemperatur under ca 1-4 timmar, varvid en förening med formeln Ib erhålls, varefter, om så önskas,

35 a) en erhållen förening med formeln Ib omvandlas till motsvarande förening med formeln Ia genom behandling med ett reduktionsmedel, såsom L-(-)-askorbinsyra i ett

69467

inert organiskt lösningsmedel,

5 b) en erhållen förening med formeln Ia omvandlas till motsvarande förening med formeln Ib genom behandling med ett oxidationsmedel, såsom mangandioxid, blytetraacetat, diklor-dicyano-bensokinon, 2,3,4,5-tetraklor-bensokinon eller 2,3,5,6,-tetraklor-bensokinon, eller

c) en förening med formeln Ia eller Ib, där R är acetyl, omvandlas till motsvarande förening med formeln Ia eller Ib, där R är väte, medelst svagt alkalisk hydrolys.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 60 207, 60 208, 63 238 (C 07 D 498/20).