



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 652 132 A5

⑤① Int. Cl.⁴: C 07 H 15/26
C 07 D 493/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳① Gesuchsnummer: 1807/81

⑳② Anmeldungsdatum: 17.03.1981

⑳③ Priorität(en): 17.03.1980 US 130894

⑳④ Patent erteilt: 31.10.1985

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1985

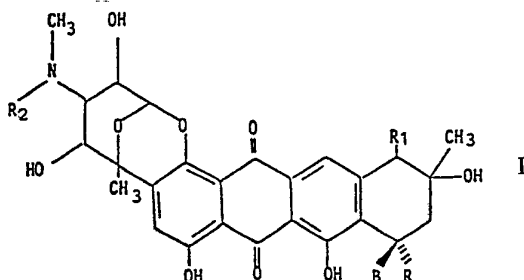
⑦③ Inhaber:
The Upjohn Company, Kalamazoo/MI (US)

⑦② Erfinder:
Wiley, Paul Fears, Kalamazoo/MI (US)

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Cis- und trans-N-Demethylderivate von Nogalamycin und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Es werden Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin bedeuten:

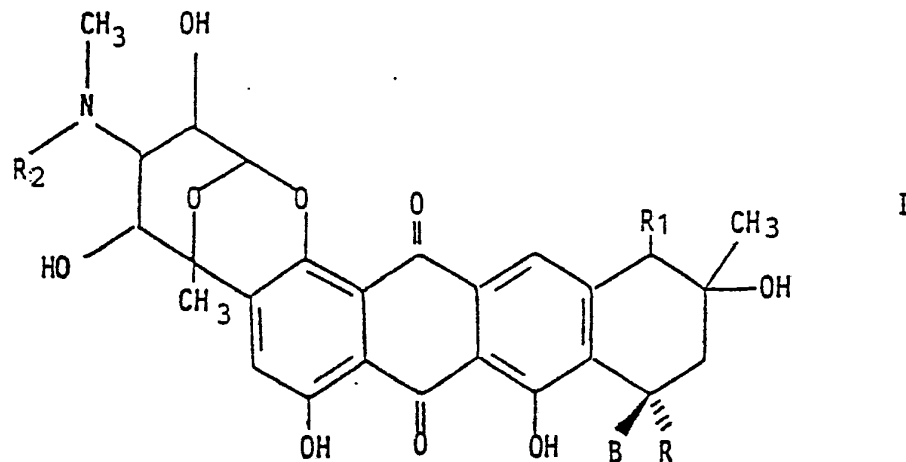
R ein Wasserstoffatom oder einen Nogalosylrest;
R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Carboxy- oder Carbomethoxyrest;
R₂ einen Acylrest oder ein Wasserstoffatom und
B ein Wasserstoffatom oder einen nukleophilen Rest, deren Acylate einer oder mehrerer der verfügbaren Hydroxylgruppen, deren biologisch akzeptable Säureadditionssalze im Falle, dass R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Carbomethoxyrest steht, und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, sowie deren nicht-toxische Alkalimetall und Erdalkalimetallsalze im Falle, dass R₁ einen Carboxyrest darstellt und R₂ für ein Wasserstoffatom steht,

beschrieben.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung, deren Acylate, Säureadditionssalze und Metallsalze inhibieren das Wachstum von Mikroorganismen in den verschiedensten Umgebungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel:



worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom oder einen Nogalosylrest;
R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Carboxy- oder Carbomethoxyrest;

R₂ einen Acylrest oder ein Wasserstoffatom und B ein Wasserstoffatom oder einen nukleophilen Rest, deren Acylate einer oder mehrere der verfügbaren Hydroxylgruppen, deren biologisch akzeptable Säureadditionssalze im Falle, dass R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Carbomethoxyrest steht, und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, sowie deren nicht-toxische Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze im Falle, dass R₁ einen Carboxyrest darstellt und R₂ für ein Wasserstoffatom steht.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der angegebenen Formel entsprechen, worin B für einen kurzketigen Alkoxyrest, ein Sulfidation, ein organisches Säureanion, einen Aminorest, einen substituierten Aminrest, einen Azidrest oder ein Carbanion steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin B für einen kurzketigen Alkoxyrest, einen kurzketigen Alkylthioest, einen kurzketigen Acyloxyrest, einen kurzketigen Alkylaminorest, einen Azidorest, einen Bis(carbalkoxy)alkylrest, einen Alkoxyalkylaminorest oder einen Aminoalkylalkoxyrest steht.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin R₁ für einen Carbomethoxyrest steht.

5. N-Demethylnogalamycin als Verbindung nach Anspruch 1.

6. N-Acetyl-N-demethylnogalamycin als Verbindung nach Anspruch 1.

7. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin R₁ für ein Wasserstoffatom steht.

8. N-Demethyl-trans-nogamycin als Verbindung nach Anspruch 1.

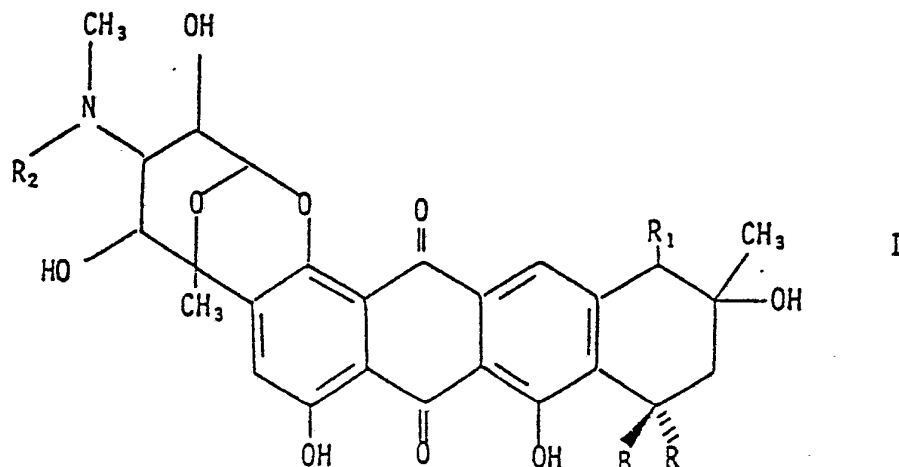
9. 7-cis-O-Methyl-N-demethylnogamarol als Verbindung nach Anspruch 1.

10. 7-cis-O-Methyl-N-acetyl-N-demethylnogamarol als Verbindung nach Anspruch 1.

11. Als Verbindungen nach Anspruch 1 Acylate der in Anspruch 1 angegebenen Formel, worin R₂ für ein Wasserstoffatom steht, wobei die jeweilige Acylgruppe von einer gegebenenfalls halogen-, nitro-, amino-, cyano- oder niedrigalkoxysubstituierten Carbonsäure mit 2 bis einschliesslich 18 Kohlenstoffatomen abstammt.

12. Als Verbindungen nach Anspruch 1 Acylate von Verbindungen der Ansprüche 5, 8 oder 9.

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:



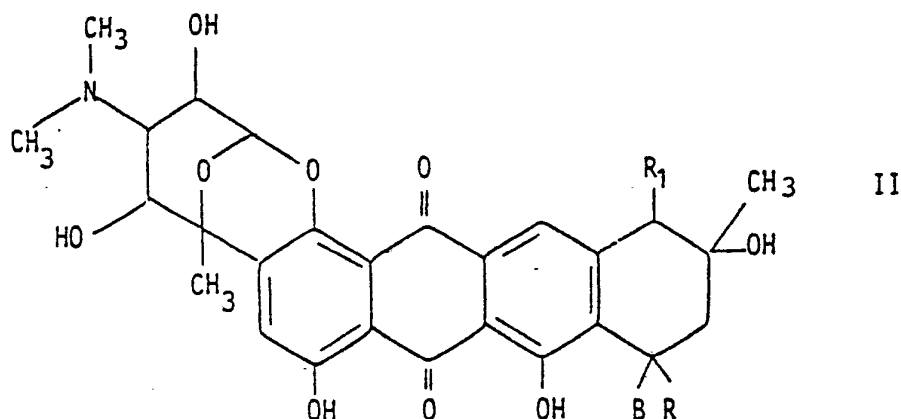
worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom oder einen Nogalosylrest;
R₁ ein Wasserstoffatom, einen Acetylrest oder einen Carboxyrest,

R₂ einen Acylrest oder ein Wasserstoffatom; und B ein Wasserstoffatom oder einen nukleophilen Rest, von deren Acylate einer oder mehrerer der verfügbaren Hydroxylgruppen, von deren biologisch akzeptablen Säuread-

ditionssalzen im Falle, dass R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Carbomethoxyrest darstellt, und R_2 Wasserstoff bedeutet, oder von deren nicht-toxischen Alkalimetall- und Erdal-

kalimetallsalzen im Falle, dass R_1 für einen Acetyl- oder Carboxyrest steht und R_2 Wasserstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R , R_1 und B die angegebene Bedeutung besitzen, einer Photolyse unterwirft und gegebenenfalls ein biologisch akzeptables Säureadditionssalz der bei der Photolyse erhaltenen Verbindung mit R_1 gleich einem Wasserstoffatom oder einem Carbomethoxyrest herstellt oder gegebenenfalls ein nicht-toxisches Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalz der bei der Photolyse erhaltenen Verbindung mit R_1 gleich einem Carboxyrest herstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Demethylnogalamycin herstellt.

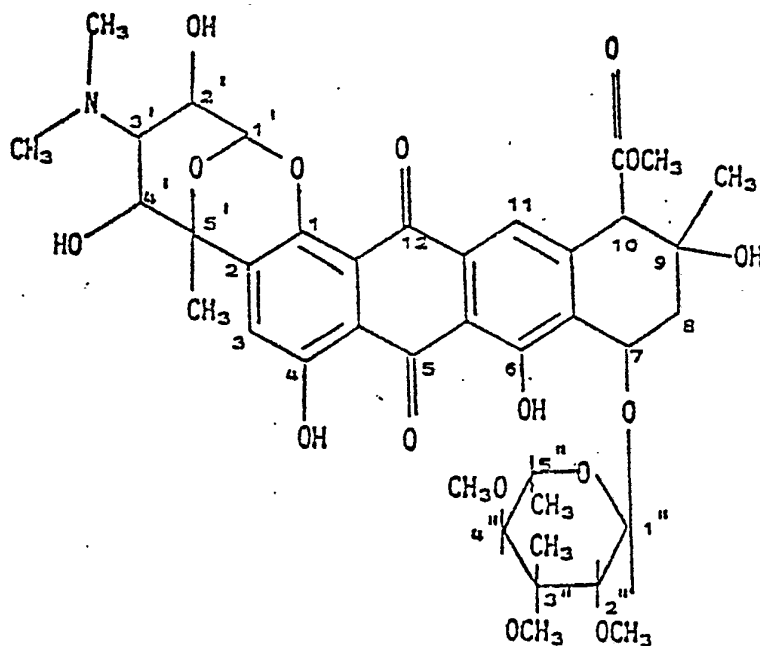
15. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Demethyl-trans-nogalamycin herstellt.

16. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man 7-cis-O-Methyl-N-demethylnogamarol herstellt.

17. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Acylat der bei der Photolyse erhaltenen Verbindung herstellt.

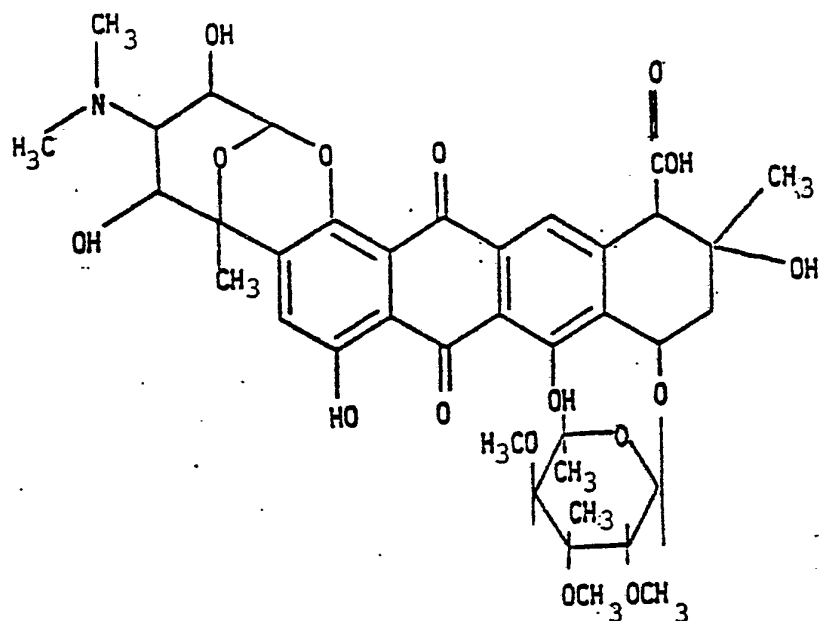
30

Das Antibiotikum Nogalamycin und ein Verfahren zu seiner Herstellung sind aus der US-PS 3 183 157 bekannt. 35 Dem Nogalamycin kommt folgende Strukturformel zu:



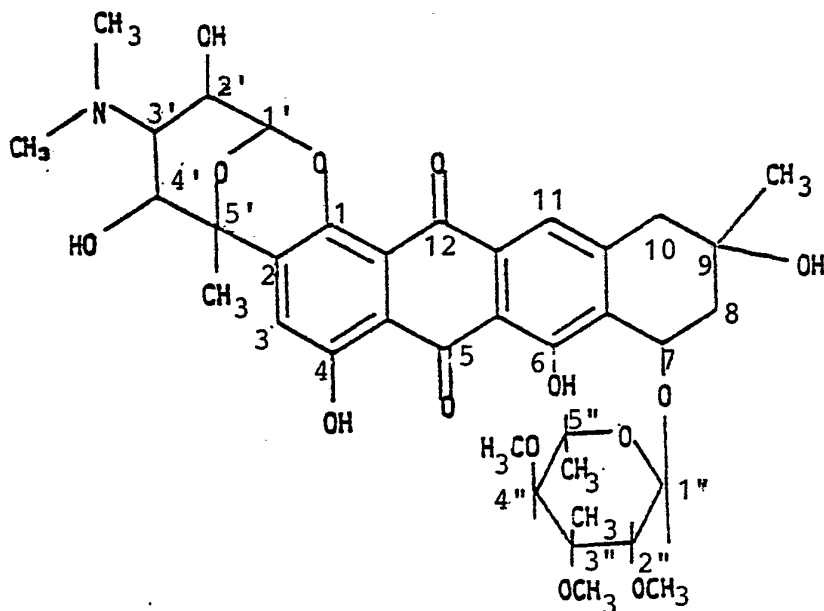
Aus der US-PS 3 501 569 sind die durch Säurehydrolyse von Nogalamycin hergestellten Antibiotika Nogalarol und Nogalarin (Nogalarene) sowie die durch saure Methanolyse hergestellten Antibiotika Nogalamycin bzw. Nogalarol bekannt.

Aus der US-PS 4 064 341 ist es bekannt, durch chemische 65 Modifizierung von Nogalamycin Nogalamycinsäure herzustellen. Der Nogalamycinsäure kommt folgende Strukturformel zu:



Gemäss der US-PS 4 064 340 lässt sich die Nogalamycin-säure durch Inberührungbringen mit Dimethylformamid in

Nogamycin überführen. Dem Nogamycin kommt folgende Strukturformel zu:

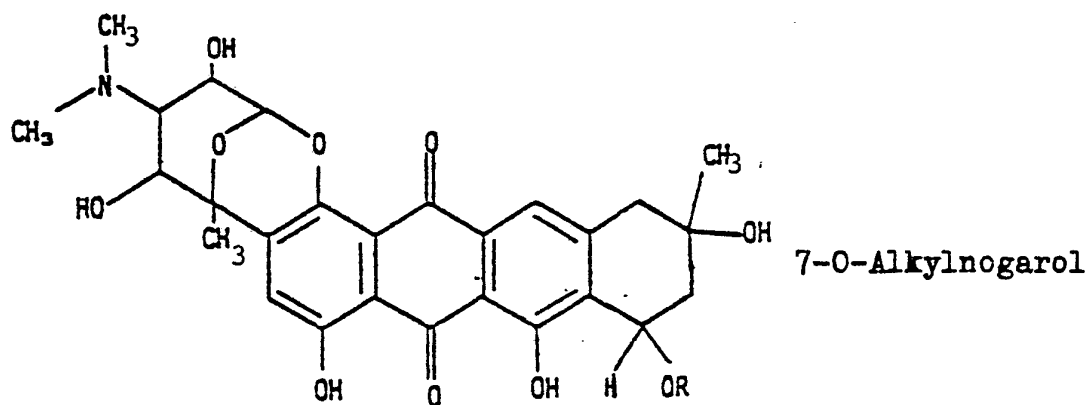


Ia

Es hat sich gezeigt, dass es sich bei dem gemäss der US-PS 4 064 340 herstellbaren Nogamycin um trans-Nogamycin handelt. Bei dem trans-Nogamycin und seinen Analogen befinden sich die 9-Hydroxygruppe und die 7-Substituenten auf entgegengesetzten Seiten des Ringsystems.

Die US-PS 4 086 245 und die US-Patentanmeldung mit der Serial Number 924 975 beschreiben 7-O-Alkylnogarole und deren Herstellung aus Nogamycin.

Bei der Herstellung der 7-O-Alkylnogarole der allgemeinen Formel:

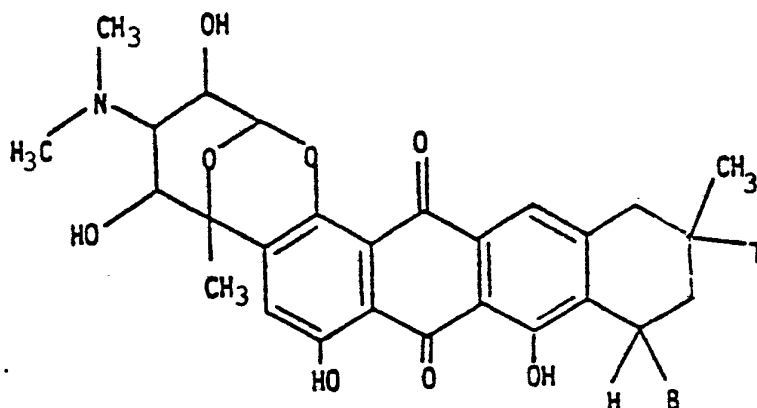


mit R gleich einer Alkylgruppe mit 1 bis einschliesslich 4 Kohlenstoffatom(en) führt man eine Säurehydrolyse von Nogamycinen durch.

Aus Tong und Mitarbeitern in «Abstract of Papers, 175th ACS meeting, Medicinal Division, paper 48» ist ein Verfahren zur Behandlung von Daunomycinon mit 2-Aminoäthanthiol in Trifluoressigsäurelösung zur Gewinnung von zwei Diastereomeren eines 7-(2-Aminoäthylthio)-Derivats bekannt.

Über die vorteilhafte biologische Verwertbarkeit der 7-O-Alkylnogarole wird in der US-PS 4 086 245 und in der US-Patentanmeldung mit der Serial Number 924 975 berichtet. Aus der US-PS 4 064 340 ist bekannt, welche vorteilhaften Eigenschaften Nogamycin selbst besitzt.

In der DE-OS 30 14 994 werden strukturell neue Verbindungen, nämlich Nogamycin, 7-Nogarole und 7-Desoxynogarole der Formel:

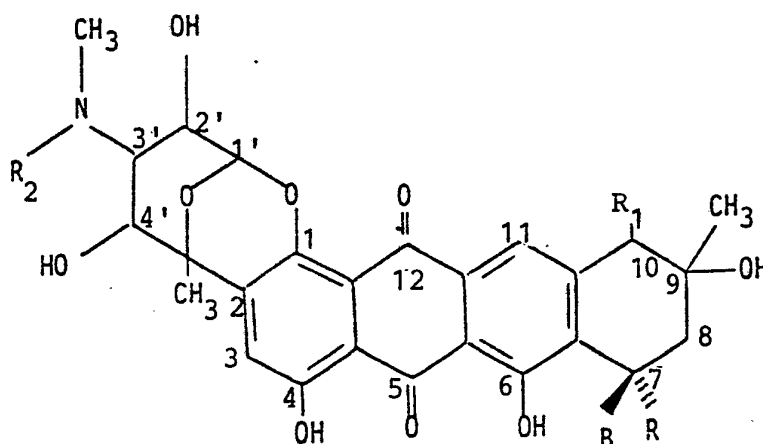


beschrieben. In der Formel steht B für einen nukleophilen Rest in Form eines Nogalosylrestes, eines Sulfidations, eines organischen Säureanions, eines Aminorestes, eines substituierten Aminorestes oder eines Carbanions, wobei gilt, dass B keinen -O-kurzkettigen Alkylrest bedeutet. Ferner stellt T einen Hydroxylrest dar. Die Reste B und T befinden sich im Ringsystem in cis-Konfiguration. Cis-Verbindungen sind solche, bei denen der 9-Hydroxylrest und die 7-B-Substi-

tuenten sich beide entweder oberhalb oder unterhalb des Ringsystems befinden.

Erfindungsgemäss erhält man neue cis- und trans-N-Demethylderivate von Nogalamycin, wenn man die entsprechenden N-Dimethylverbindungen einer Photolyse unterwirft.

Die erfindungsgemässen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel:



worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom oder einen Nogalosylrest;

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Carboxy- oder Carbomethoxyrest;

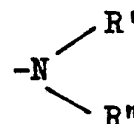
R₂ ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest und

B ein Wasserstoffatom oder einen nukleophilen Rest.

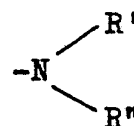
Die Erfindung betrifft ferner die Acylate einer oder mehrerer der verfügbaren Hydroxylgruppen von Verbindungen der angegebenen Formel, biologisch akzeptable Säureadditionssalze von Verbindungen der angegebenen Formel, worin R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Carbomethoxyrest steht und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, sowie die nicht-toxischen Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze von Verbindungen der angegebenen Formel, worin R₁ für einen Carboxyrest steht und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt.

Unter «nukleophilen Resten» sind sämtliche möglichen nukleophilen Reste und deren Unterarten, deren Reaktionsfähigkeit auf dem Vorhandensein eines freien Elektronen-

paars beruht, zu verstehen. Neben bestimmten Gruppen oder Resten, wie Alkylthio-, Acyloxy-, Bis(carbalkoxy)methylaminoalkylalkoxy- und Alkoxyalkylaminoresten kann B auch für Alkoxy-, Aryloxy-, Aralkoxy- und die entsprechenden Sulfoxyreste sowie für Stickstoffeinheiten der Formel:

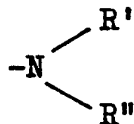


stehen.
Durch



sollen N-substituierte heterocyclische Gruppen zu verstehen sein, wobei R' und R'' zusammen mit dem Stickstoffatom, die heterocyclische Gruppe bzw. den heterocyclischen Ring bilden und R' und R'' bis zu zwei Heteroatome, nämlich Stickstoff-, Schwefel- und Sauerstoffatome, enthalten. Die betreffenden heterocyclischen Gruppen oder Ringe können bis zu 7 Kohlenstoffatome aufweisen.

Ferner umfasst



auch Aminoester, wobei R' und R'' gleich oder verschieden sein und für Wasserstoffatome, Alkylreste, Alkenylreste, Cycloalkylreste, Cycloalkenylreste, Cycloalkalkylreste, Cycloalkenylalkylreste, Arylreste, Aralkylreste, Aralkenylreste, Aryloxyalkylreste, heterocyclische Reste oder Heterocycloalkylreste mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen als Heteroatomen, stehen können. Die betreffenden Reste können bis zu 10 Kohlenstoffatome und darüber hinaus noch einen oder zwei Substituenten in Form von Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Niedrigalkoxy-, Benzyloxy- oder Niedrigalkylresten oder Halogenatomen enthalten.

Unter «Alkenylresten» sind Alkenylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Äthylen-, Propylen- oder Butylenreste oder deren Isomere zu verstehen.

Unter «Alkylthioestern» sind beispielsweise Methylthio-, Äthylthio-, n-Propylthio-, Isopropylthio-, n-Butylthio-, Isobutylthio- oder tert.-Butylthioester zu verstehen.

Unter «Acyloxyresten» sind beispielsweise Acetoxy-, n-Propionyloxy-, Isopropionyloxy-, n-Butyryloxy-, Isobutyryloxy- oder tert.-Butyryloxyester zu verstehen.

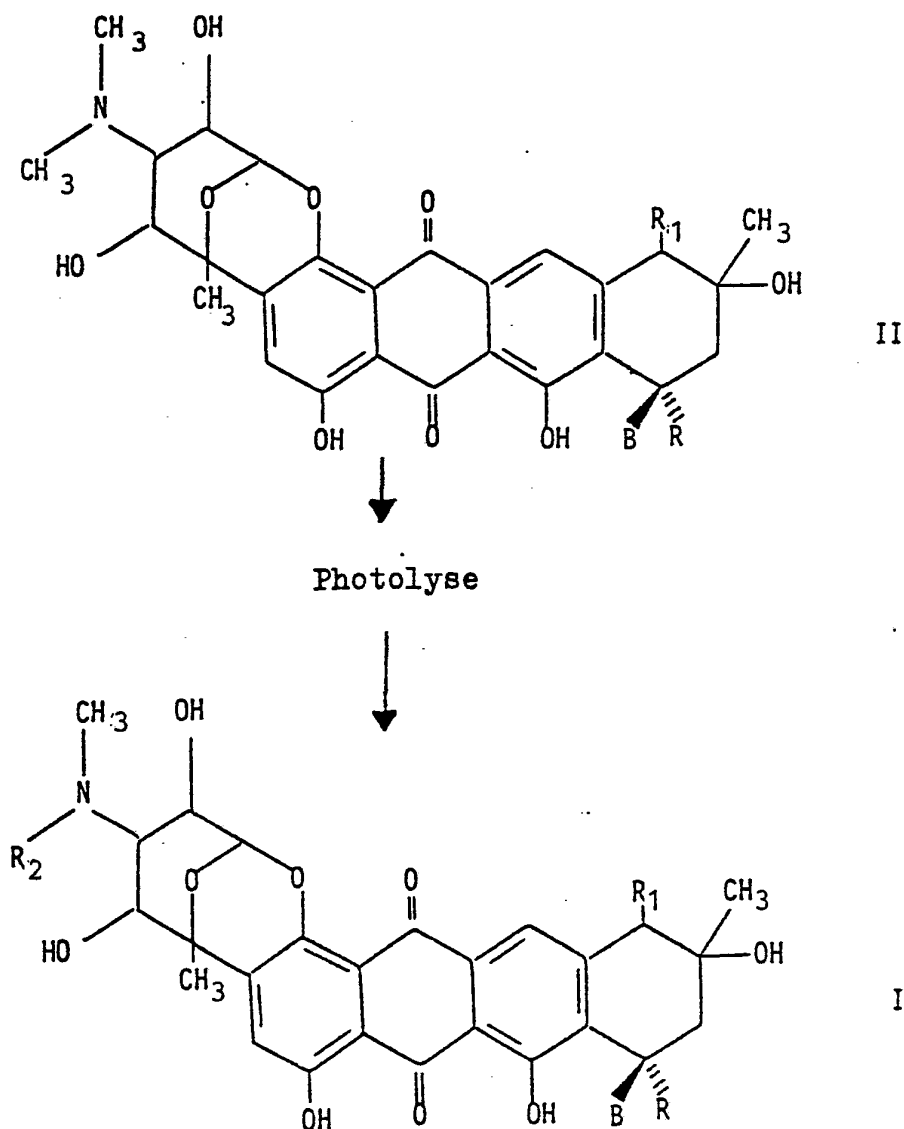
Unter «Bis(carbalkoxy)methylresten» sind beispielsweise Bis(carbomethoxy)methyl-, Bis(carboäthoxy)methyl-, Bis(carbo-n-propoxy)methyl-, Bis(carboisopropoxy)methyl-, Bis(carbo-n-butoxy)methyl-, Bis(carboisobutoxy)methyl- oder Bis(carbo-tert.-butoxy)methylreste zu verstehen.

Unter «Aminoalkylalkoxyresten» sind beispielsweise Aminomethylmethoxy-, Aminoäthylmethoxy-, Aminopropylmethoxy- oder Aminobutylmethoxyester oder deren Isomere zu verstehen.

Unter «Alkylaminoresten» sind beispielsweise Methylamino-, Dimethylamino-, Äthylamino-, Diäthylamino-, Propylamino- oder Butylaminoreste oder deren Isomere zu verstehen.

Unter «Alkoxyalkylaminoresten» sind beispielsweise Methoxy-propylamino-, Methoxyäthylamino-, Äthoxyäthylamino- oder Propoxyäthylaminoreste oder deren Isomere zu verstehen.

Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich schematisch wie folgt darstellen:



In den Formeln besitzen R, R₁, R₂ und B die angegebene Bedeutung.

Im Rahmen des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine Verbindung der Formel II durch Photolyse, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, in eine Verbindung der Formel I überführt. Die Photolyse erfolgt im allgemeinen durch Belichtung mit entweder Sonnenlicht oder UV-Licht während etwa 2 bis 240 h bei einer Temperatur von etwa 0° bis 40 °C. Vorzugsweise erfolgt die Belichtung bei einer Temperatur von 20° bis 30 °C. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Chloroform, Methanol, Äthylacetat, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Mischungen derselben. Vorzugsweise wird als Lösungsmittel ein 9:1-Gemisch aus Chloroform und Methanol zum Einsatz gebracht.

Zahlreiche im Rahmen des Verfahrens gemäss der Erfindung einsetzbare Verbindungen sind bekannt und in der Literatur beschrieben, z.B. Nogalamycin, Nogalarol, Nogalarin (Nogalarene), Nogalamycinsäure, Nogamycin, 7-O-Alkylnogarole und 7-Desoxynogarole, ferner die in der DE-OS 30 14 994 beschriebenen Verbindungen cis-Nogamycin, cis-7-Nogarole und cis-Desoxynogarole.

Die neuen erfindungsgemässen N-Demethylverbindungen lassen sich in üblicher bekannter Weise, z.B. durch Kristallisation, Verdampfen, Fällung und/oder Extraktion, rein darstellen. Die betreffenden Verbindungen sind bei Durchführung chromatographischer Massnahmen instabil, so dass ihre Reinigung Schwierigkeiten bereitet. Die betreffenden Verbindungen lassen sich jedoch in ihre N-Acylderivate überführen und in dieser Form reinigen und auf chromatographischem Wege charakterisieren.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können unter üblichen Acylierungsbedingungen mit einem geeigneten Säurehalogenid oder -anhydrid an einer oder mehreren der verfügbaren Hydroxylgruppen zu einer Acylverbindung acyliert werden.

Die Acylierung erfolgt in der Regel in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Geeignete säurebindende Mittel sind beispielsweise Amine, wie Pyridin, Chinolin und Isochinolin, sowie Puffersalze, wie Natriumacetat. Die bevorzugte Base stellt Pyridin dar. Zur Acylierung geeignete Carbonsäuren sind beispielsweise:

(a) gesättigte oder ungesättigte, gerad- oder verzweigt ketige aliphatische Carbonsäuren, wie Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, tert.-Butylessig-, Valerian-, Isovalerian-, Capron-, Capryl-, Decan-, Dodecan-, Laurin-, Tridecan-, Myristin-, Pentadecan-, Palmitin-, Margarine-, Stearin-, Acryl-, Croton-, Undecylen-, Öl-, Hexyn-, Heptyn- oder Octynsäure,

(b) gesättigte oder ungesättigte, alicyclische Carbonsäuren, wie Cyclobutan-, Cyclopentan-, Cyclopenten-, Methylcyclopenten-, Cyclohexan-, Dimethylcyclohexan- oder Dipropylcyclohexancarbonsäure,

(c) gesättigte oder ungesättigte, alicyclische aliphatische Carbonsäuren, wie Cyclopentanessig-, Cyclopentanpropion-, Cyclohexanessig-, Cyclohexanbutter- oder Methylcyclohexanessigsäure,

(d) aromatische Carbonsäuren, wie Benzoe-, Toluol-, Naphthoe-, Äthylbenzoe-, Isobutylbenzoe- oder Methylbutylbenzoesäure, und

(e) aromatisch-aliphatische Carbonsäuren, z.B. Phenyllessig-, Phenylpropion-, Phenylvalerian-, Zimt-, Phenylpropion- oder Naphthyllessigsäure.

Ferner eignen sich beispielsweise auch halogen-, nitro-, amino-, cyano- und niedrigalkoxysubstituierte Carbonsäuren der angegebenen Art, die einen oder mehrere Halogen-, Nitro-, Amino-, Cyano- oder Niedrigalkoxy-, zweckmässigerweise Niedrigalkoxy- mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen, z.B. Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Butoxy-, Amyl-

oxy- oder Hexyloxy-substituenten oder isomere Substituenten hierzu, enthalten. Beispiele für solche substituierte Carbonsäuren sind:

Mono-, Di- und Trichloressigsäure,

5 α - und β -Chlorpropionsäure,

α - und γ -Brombuttersäure,

α - und δ -Jodvaleriansäure,

Mevalonsäure,

2- und 4-Chlorcyclohexancarbonsäure,

10 Shikimsäure,

2-Nitro-1-methylcyclobutancarbonsäure,

1,2,3,4,5,6-Hexachlorcyclohexancarbonsäure,

3-Brom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

4- und 5-Brom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

15 5- und 6-Brom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

2,3-Dibrom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

2,5-Dibrom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

4,5-Dibrom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

5,6-Dibrom-2-methylcyclohexancarbonsäure,

20 3-Brom-3-methylcyclohexancarbonsäure,

6-Brom-3-methylcyclohexancarbonsäure,

1,6-Dibrom-3-methylcyclohexancarbonsäure,

2-Brom-4-methylcyclohexancarbonsäure,

1,2-Dibrom-4-methylcyclohexancarbonsäure,

25 3-Brom-2,2,3-trimethylcyclopentancarbonsäure,

1-Brom-3,5-dimethylcyclohexancarbonsäure,

Homogentisinsäure,

o-, m- und p-Chlorbenzoesäure,

Anisinsäure, Veratrinsäure, Trimethoxybenzoesäure,

30 Trimethoxyzimsäure, 4,4'-Dichlorbenzilsäure,

o-, m- und p-Nitrobenzoesäure, Cyanoessigsäure,

3,4- und 3,5-Dinitrobenzoesäure,

2,4,6-Trinitrobenzoesäure,

Cyanopropionsäure, Äthoxyameisensäure (Äthylhydrogen-

35 carbonat)

und dergleichen.

Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I, worin R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Carbomethoxyrest steht und R₂ ein Wasserstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Neutralisieren der betreffenden Verbindung mit einer geeigneten Säure auf einen pH-Wert unter etwa 7,0, zweckmässigerweise auf einem pH-Wert von etwa 2 bis 6. Zu diesem Zweck geeignete Säuren sind zum Beispiel Weinsäure, Glucuronsäure und Milchsäure. Diese liefern wasserlösliche Salze. Weitere geeignete Säuren sind 45 beispielsweise Chlorwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Sulfam- oder Bromwasserstoffsäure, die relativ wasserunlösliche Salze liefern.

Verbindungen der Formel I, worin R₁ für einen Carbomethoxyrest steht, bilden mit nicht-toxischen Alkali- und Erdalkalimetallen Salze. Die Metallsalze erhält man gewöhnlich durch Auflösen von Nogalamycinsäure in Methanol, Zugabe einer verdünnten Metallbase bis zu einem pH-Wert von etwa 9 bis 11, und Gefriertrocknen der Lösung. Hierbei erhält man einen trockenen, aus dem Metallsalz bestehenden 50 Rückstand. Geeignete Metallsalze sind beispielsweise die Natrium-, Kalium- und Calciumsalze. Diese Salze besitzen dieselben antibakteriellen Eigenschaften wie die freie Säure.

Die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung, deren Acylate, Säureadditionssalze und Metallsalze inhibieren das Wachstum von Mikroorganismen in den verschiedensten Umgebungen. So kann man beispielsweise mit diesen Verbindungen der Brutplätze von Seidenraupen behandeln, um durch Bacillus subtilis hervorgerufene Infektionen weitestgehend zu vermeiden oder zu verhindern. Ferner eignen sich 65 diese Verbindungen zur Unterdrückung oder Verhinderung einer Geruchsbildung bei Fisch oder des Geruchs von Fischkisten, der bzw. die auf eine Verunreinigung mit Bacillus

subtilis zurückzuführen ist. Schliesslich eignen sich die betreffenden Verbindungen zur Behandlung von mit *Mycobacterium avium* infizierten Vögeln.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, deren Acylate, Säureadditionssalze und Metallsalze lassen sich an Mensch und Tier, beispielsweise zur Inhibierung des Wachstums von durch *Streptococcus pyogenes* bei Mensch und Tier hervorgerufenen Infektionen, verabreichen.

Ferner können die acylierten Verbindungen an solche Säugetiere verabreicht werden, die das zur Entfernung der Acylgruppe und Freisetzung der dann anfällige Bakterien inhibierenden, antibiotisch wirksamen Mutterverbindung erforderliche Enzym besitzen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen lassen sich als Arzneimittel oder pharmazeutische Zubereitungen an Mensch und Tier in Form von Einheitsdosen, z. B. sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, mit geeigneten Mengen an einer Verbindung der Formel I, oder eines Acylats, Säureadditionssalzes oder Metallsalzes hiervon verabreichen. Einheitsdosen oder Dosiereinheiten sind ferner Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulate, orale Lösungen oder Suspensionen sowie Wasser-in-Öl-Emulsionen mit geeigneten Mengen an den betreffenden Verbindungen.

Unter «Dosismengen» oder «Dosen» erfindungsgemässer Verbindungen sind im folgenden die jeweiligen Mengen an Verbindungen der Formel I oder deren Acylaten, Säureadditionssalzen oder Metallsalzen zu verstehen.

Zur oralen Verabreichung kann man entweder feste oder flüssige Einheitsdosen oder Dosiereinheiten zubereiten. Bei der Herstellung von festen Zubereitungen, z. B. von Tabletten, werden die erfindungsgemässen Verbindungen (in Form einer Einheitsdosis) mit üblichen Bestandteilen, wie Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat, Magnesiumaluminiumsilikat, Calciumsulfat, Stärke, Lactose, Akaziengummi, Methylcellulose und funktionell ähnlich wirkenden Substanzen, wie pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern, gemischt. Kapseln erhält man durch Vermischen der Verbindungen mit inerten pharmazeutischen Verdünnungsmitteln und Einfüllen des jeweils erhaltenen Gemischs in Hartgelatine kapseln geeigneter Grösse. Weichgelatine kapseln erhält man durch maschinelle Einkapselung einer Aufschlammung der jeweiligen Verbindung in einem geeigneten Pflanzenöl, heller flüssiger Vaseline oder einem sonstigen inerten Öl.

Es können auch fließfähige Einheitsdosen oder Dosiereinheiten zur oralen Verabreichung, z. B. Sirupe, Elixiere und Suspensionen, zubereitet werden. Die wasserlöslichen Formen können zusammen mit Zucker, aromatischen Geschmacksstoffen und Konservierungsmitteln in einem wässrigen Träger gelöst werden, wobei ein Sirup erhalten wird. Ein Elixier erhält man unter Verwendung eines wässrig-alkoholischen, z. B. wässrig-äthanolischen Trägers und geeigneten Süßungsmitteln, wie Zucker und künstlichen Süßstoffen, sowie aromatischen Geschmacksstoffen.

Suspensionen erhält man mit einem wässrigen Träger unter Mitverwendung eines Suspendiermittels, wie Akaziengummi, Tragant, Methylcellulose und dergleichen.

Unter Verwendung der betreffenden Verbindungen und eines sterilen Trägers, vorzugsweise von Wasser, lassen sich fließfähige Dosiereinheiten oder Einheitsdosen zur parenteralen Verabreichung zubereiten. Die jeweilige Verbindung kann je nach dem Träger und der vorgesehenen Konzentration in dem Träger entweder suspendiert oder in Lösung gebracht werden. Zur Zubereitung von Lösungen können die Verbindungen in Wasser zu Injektionszwecken gelöst und die erhaltene Lösungen vor dem Einfüllen in geeignete Phiole oder Ampullen und dem Versiegeln derselben filtrationssterilisiert werden. Zweckmässigerweise werden in dem Trä-

ger Hilfsmittel, z. B. Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe und Puffer mitgelöst. Zur Verbesserung der Stabilität können die erhaltenen Zubereitungen nach dem Einfüllen in die Phiole und Entfernen des Wassers im Vakuum gefroren werden. Das trockene lyophilisierte Pulver wird dann in der Phiole eingeschmolzen, wobei eine weitere Phiole mit Wasser zu Injektionszwecken zur Wiederaufbereitung mit der Flüssigkeit vor Gebrauch beige packt werden. Parenterale Suspensionen erhält man in praktisch derselben Weise, wobei jedoch die betreffende Verbindung anstatt in dem Träger gelöst zu werden darin suspendiert wird. In diesem Falle ist allerdings eine Filtrationssterilisation nicht möglich. Die Verbindung lässt sich in diesem Falle durch Einwirkenlassen von Äthylenoxid vor dem Suspendieren in dem sterilen Träger sterilisieren. Zweckmässigerweise wird der Zubereitung zur gleichmässigeren Verteilung der betreffenden Verbindung ein oberflächenaktives Mittel oder Netzmittel eingebelegt.

Der Ausdruck «Einheitsdosis» oder «Dosiereinheit» dient zur Bezeichnung physikalisch unterteilter Einheiten, die sich als Einzeldosis für Patienten und Tiere eignen. Jede Einheit enthält eine so grosse Menge an aktivem Material, wie sie zusammen mit dem jeweiligen pharmazeutischen Verdünnungsmittel, Träger oder Vehikel die gewünschte therapeutische Wirkung herbeiführen soll. Die Vorschrift für die neuen Dosiereinheiten oder Einheitsdosen gemäss der Erfindung richtet sich nach den jeweiligen Eigenschaften des aktiven Materials und der zu erreichenden Wirkung sowie den dem Fachmann bekannten Rezeptiergrenzen.

Beispiele für geeignete Dosiereinheiten oder Einheitsdosen gemäss der Erfindung sind Ampullen und Phiole, unterteilte Mehrfache der genannten Zubereitungsformen und sonstige Zubereitungsformen.

Zur Behandlung bedient man sich einer wirksamen Menge der jeweiligen Verbindung. Die Dosierung der zur Behandlung erforderlichen Verbindung hängt von zahlreichen, dem Fachmann geläufigen Faktoren ab. Hierzu gehören beispielsweise der Verabreichungsweg und die Wirksamkeit der jeweiligen Verbindung. Eine Dosierung (beim Menschen) von etwa 500 bis etwa 5000 mg der jeweiligen Verbindung in Form einer Einzeldosis, parenteral verabreicht, hat sich zur Behandlung bakterieller Infektionen als wirksam erwiesen. Wenn eine Anfangsdosis am unteren Ende des angegebenen Bereichs gegeben wird, wird die Gesundheit des Säugetiers oder Patienten vom Tierarzt bzw. Arzt überwacht, wobei dann bei fehlendem unzureichendem Ansprechen die Dosierung an den Folgetagen erhöht wird. Ferner muss auf eine etwaige systemische Toxizität der erfindungsgemässen Verbindungen geachtet werden, wobei dann Folgedosen gegeben werden, die einerseits die Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen zur Geltung kommen lassen und andererseits keine toxischen Erscheinungen hervorrufen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen. Soweit nicht anders angegeben, bedeuten sämtliche Prozentangaben «Gewichtsprozent». Sämtliche Mengenangaben bei Lösungsmittelgemischen stellen Volumenangaben dar. Sämtliche Temperaturangaben beziehen sich auf °C.

Beispiel 1

N-Demethylnogalamycin und dessen Hydrochlorid. Ein Gramm Nogalamycin wird in 500 ml Chloroform gelöst, worauf die erhaltene Lösung zur Belichtung von aussen her 4 Tage lang stehengelassen wird. Danach wird die Lösung dreimal mit jeweils 50 ml 0,1n HCl extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 1n Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 7,8 eingestellt und dann dreimal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformex-

trakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei 618 mg N-Demethylnogalamycin erhalten werden. Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung eines 80:18:2-Gemischs aus Aceton, Methanol und Wasser findet sich der stärkste Fleck für N-Demethylnogalamycin (R_F -Wert: 0,22). Es finden sich noch zwei schwächere Flecken, von denen einer mit Nogalamycin wandert.

UV-Spektrum (in Äthanol): 208 nm ($\epsilon = 18\,500$), 236 nm ($\epsilon = 46\,750$), 219 nm ($\epsilon = 23\,000$), 292 nm ($\epsilon = 8\,540$), 478 nm ($\epsilon = 14\,040$);

IR-Spektrum (in Nujol): 3320, 1715, 1645, 1610, 1560, 1275, 1215, 1135, 1080, 1035, 995, 915, 750 und 710 cm^{-1} .

Beispiel 2

N-Acetyl-N-demethylnogalamycin.

800 mg N-Demethylnogalamycin werden in einem Gemisch aus 10 ml Methanol und 2 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Nachdem die Lösung 4 h lang bei Raumtemperatur stehen gelassen worden war, wird sie unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird auf 90 g Silikagel unter Verwendung eines 19:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol chromatographiert. Gesammelt werden 201 Fraktionen in einer Menge von jeweils 5 ml. Die Fraktionen 100–201 werden miteinander vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei 470 mg N-Acetyl-N-demethylnogalamycin erhalten werden.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung eines 9:1-Gemischs aus CHCl_3 und CH_3OH erweist sich das Reaktionsprodukt als homogen (R_F -Wert: 0,38); $[\alpha]_D + 485^\circ$; (c 0,286, CHCl_3);

UV-Spektrum (in Äthanol): 236 nm ($\epsilon = 38\,400$), 258 nm ($\epsilon = 19\,200$), 290_{sh} nm ($\epsilon = 12\,800$);

IR-Spektrum (in Nujol): 3380, 1715, 1705, 1650, 1615, 1585, 1285, 1215, 1135, 1100, 1045, 1025, 1000, 915, 875, 820 und 750 cm^{-1} ;

^1H -Kernresonanzspektrum (CDCl_3): δ 1–1,7(m, 12H), 2,10 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,25, 3,53, 3,62, 3,68 (4s, 12H), 2,8–4,62 (m), 5,22, 5,55, 5,88 (3 breites s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,52 (s, 1H);

^{13}C -Kernresonanzspektrum (CDCl_3): δ 191,1, 179,8, 174,7, 171,6, 161,6, 155,8, 146,9, 143,8, 136,5, 133,5, 130,4, 125,2, 116,1, 114,2, 113,9, 100,7, 95,92, 84,3, 81,0, 77,8, 75,7, 74,0, 71,5, 69,4, 67,3, 61,1, 59,2, 58,7, 56,8, 52,2, 48,5, 40,0, 32,2, 29,4, 23,6, 22,4, 18,0, 14,6;

Massenspektrum $m/e = 815$.

Beispiel 3

N-Demethyl-trans-nogalamycin.

Ein Gramm trans-Nogalamycin wird in 500 ml eines 9:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol gelöst, worauf die erhaltene Lösung 3 Tage lang im Freien dem Licht ausgesetzt wird. Danach wird die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei 1,03 g Verdampfungsrückstand erhalten werden. Dieser wird auf 50 g Silikagel unter Verwendung eines 9:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol als Eluiermittel chromatographiert, wobei 118 Fraktionen einer Menge von jeweils 5 ml aufgefangen werden. Weitere unter Verwendung eines 82,5:17,5-Gemischs aus Chloroform und Methanol als Eluiermittel gewonnene 147 Fraktionen werden ebenfalls aufgefangen. Die Fraktionen 175–257 werden gesammelt und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei 267 mg N-Demethyl-trans-Nogalamycin erhalten werden.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung eines 78:20:2-Gemischs aus CHCl_3 , CH_3OH und H_2O als Laufmittel zeigt sich ein starker Fleck bei einem R_F -Wert von 0,39 und zwei sehr schwache, weniger polare Flecken.

$[\alpha]_D + 328^\circ$ (c 0,186, CHCl_3);

UV-Spektrum (in Äthanol): 235 nm ($\epsilon = 42\,200$), 258 nm ($\epsilon = 21\,660$), 293 nm ($\epsilon = 8\,800$), 473 nm ($\epsilon = 14\,950$);

IR-Spektrum (in Nujol): 3310, 1660, 1020, 1585, 1290, 1225, 1110, 1050, 1035, 1005, 915, 890, 850, 830, 775, 755 cm^{-1} ;

^1H -Kernresonanzspektrum (DMSO): δ 1,08, 1,29, 1,59 (m, 12H), 2,36 (s, 3H), 3,07, 3,39, 3,41 (3s, 9H), 2,08–4,0 (m), 4,88 (m, 1H), 5,24 (breites s, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H);

^{13}C -Kernresonanzspektrum (DMSO): δ 191,4, 179,2, 160,8, 154,6, 147,4, 146,0, 137,0, 133,3, 129,5, 124,0, 119,6, 116,4, 114,6, 113,2, 99,9, 95,7, 84,2, 80,3, 77,5, 75,2, 74,5, 72,8, 72,0, 71,8, 67,1, 66,5, 60,8, 57,6, 48,1, 44,7, 43,4, 33,8, 28,6, 23,5, 18,0, 14,6;

Massenspektrum $m/e = 715$.

Beispiel 4

7-cis-O-Methyl-N-demethylnogarol.

Eine Lösung von 1,98 g 7-cis-O-Methylnogarol in 1 Liter eines 9:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol wird zur Belichtung 13 Tage lang im Freien stehen gelassen, worauf die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft wird. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird in 200 ml Chloroform gelöst, worauf die erhaltene Lösung dreimal mit jeweils 100 ml 0,1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert wird. Die vereinigten Extrakte werden mit 1n Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 7,7 eingestellt und danach dreimal mit jeweils 100 ml Chloroform extrahiert. Hierauf werden die vereinigten Chloroformextrakte über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei 1,004 g Verdampfungsrückstand erhalten werden. Der angefallene Verdampfungsrückstand wird auf 50 g Silikagel unter Verwendung eines 9:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol als Eluiermittel chromatographiert. Hierbei werden 60 Fraktionen einer Menge von jeweils 10 ml aufgefangen. Danach wird als Eluiermittel ein 82,5:17,5-Gemisch aus Chloroform und Methanol verwendet, wobei 176 Fraktionen aufgefangen werden. Die Fraktionen werden auf der Basis einer dünnsschichtchromatographischen Analyse unter Verwendung eines 78:20:2-Gemischs aus Chloroform/Methanol/Wasser als Laufmittel gesammelt. Das am stärksten polare Material ist in den Fraktionen 134–256 enthalten. Diese Fraktionen werden miteinander vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Hierbei erhält man 476 mg cis-O-Methyl-N-demethylnogarol.

Bei der Dünnschichtchromatographie unter Verwendung des angegebenen Laufmittels zeigt sich ein starker Fleck bei einem R_F -Wert von 0,17 und zwei schwache Flecken, von denen einer aus dem Ausgangsmaterial besteht.

UV-Spektrum (in Äthanol): 234,5 nm ($\epsilon = 40\,750$), 259 nm ($\epsilon = 20\,500$), 288_{sh} nm ($\epsilon = 12\,950$);

IR-Spektrum (in Nujol): 3420, 1665, 1620, 1575, 1330, 1270, 1230, 1110, 1075, 1015, 940, 925, 880, 855, 835, 785, 760 cm^{-1} ;

^{13}C -Kernresonanzspektrum (CDCl_3): δ 190,5, 179,9, 161,3, 155,5, 147,9, 156,6, 137,4, 132,5, 129,5, 125,6, 120,5, 115,9, 114,0, 112,4, 96,8, 75,1, 74,6, 73,1, 72,8, 68,0, 67,5, 57,8, 44,3, 44,0, 35,9, 30,1, 23,6.

Beispiel 5

7-cis-O-Methyl-N-acetyl-N-demethylnogarol.

100 mg 7-cis-O-Methyl-N-demethylnogarol werden in einem Gemisch aus 1,5 ml Methanol und 0,3 ml Essigsäureanhydrid gelöst, worauf die erhaltene Lösung bei Raumtemperatur 4 h lang stehen gelassen wird. Danach wird die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der hierbei angefal-

lene Verdampfungsrückstand wird auf 20 g Silikagel unter Verwendung eines 95:5-Gemischs aus Chloroform und Methanol als Eluiermittel chromatographiert. Gesammelt werden 110 Fraktionen einer Menge von jeweils 5 ml. Auf der Basis einer dünnsschichtchromatographischen Analyse unter Verwendung eines 9:1-Gemischs aus Chloroform und Methanol als Laufmittel werden die Fraktionen 25–35 miteinander vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Hierbei erhält man 20 ml 7-cis-O-Methyl-N-acetyl-N-demethylnoganol. Der R_F -Wert auf einem Dünnschichtchromatogramm unter Verwendung des angegebenen Laufmittels beträgt 0,22.

^1H -Kernresonanzspektrum (DMSO): δ 1,21 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s, 1H);

^{13}C -Kernresonanzspektrum (DMSO): 191,4, 179,5, 171,1, 100,7, 154,7, 146,9, 146,6, 136,5, 133,4, 129,1, 124,5, 119,7, 116,6, 114,9, 113,0, 96,0, 75,7, 71,3, 68,4, 67,6, 61,1, 57,1, 44,5, 37,9, 29,6, 25,8, 23,8, 21,7.

Beispiel 6

Entsprechend den Beispielen 1, 3 und 4, jedoch unter Ersatz des Nogalamycins durch ein geeignetes Nogalamycinanaloges erhält man:

N-Demethylnogalamycinsäure,
N-Demethyl-7-desoxynogalarol,
7-O-Äthyl-N-demethylnogalarol,
7-O-Propyl-N-demethylnogalarol,
7-O-Isopropyl-N-demethylnogalarol,
7-O-n-Butyl-N-demethylnogalarol,
7-O-Isobutyl-N-demethylnogalarol,
7-O-tert.-Butyl-N-demethylnogalarol,
cis-7-Aminoäthyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-m-propyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-isopropyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-n-butyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-isobutyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-tert.-butyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Äthylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,

10

cis-7-n-Propylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Isopropylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-n-Butylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Isobutylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-tert.-Butylthio-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-O-n-Propionyl-N-demethylnogalarol,
cis-7-O-n-Butyryl-N-demethylnogalarol,
cis-7-O-n-Isobutyryl-N-demethylnogalarol,
cis-7-O-n-tert.-Butyryl-N-demethylnogalarol,
cis-7-Bis(carbo-n-propoxy)methyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Bis(carboisopropoxy)methyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Bis(carbo-n-butoxy)methyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Bis(carboisobutoxy)methyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Bis(carbo-tert.-butoxy)methyl-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Methoxypropylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Methoxyisopropylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Äthoxyäthylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Propoxyäthylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Isopropoxyäthylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Amino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Propylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Isopropylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-n-Butylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol,
cis-7-Isobutylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol und
cis-7-tert.-Butylamino-N-demethyl-7-desoxynogalarol.

Beispiel 7

Entsprechend den Beispielen 2 und 5, jedoch unter Ersatz des N-Demethylnogalamycins bzw. 7-cis-O-Methyl-N-demethylnogalarols durch ein geeignetes N-Demethylanaloges erhält man die N-Acetylderivate von N-Demethyl-transnogalamycin bzw. die N-Methylnogalamycinanalogen der Verbindungen des Beispiels 6.