(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802256 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 802256

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.07.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.07.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

20.07.1979 CH 6774/79-0

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • CIBA-GEIGY AG, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kump, Wilhelm, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab, Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä happipitoisen funktionaalisen ryhmän viemiseksi ansamysiineihin.

Förfarande för införande av en syrehaltig funktionell grupp i ansamyciner.

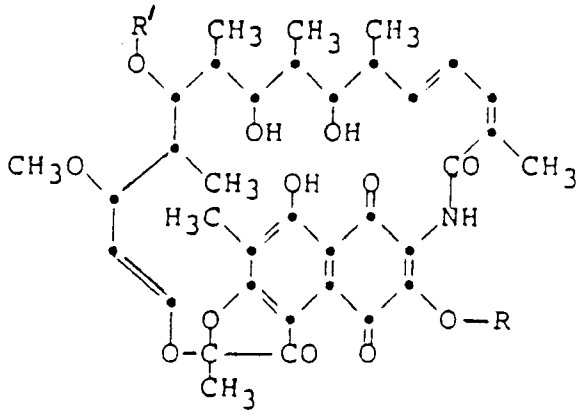
Menetelmä happea sisältävän, funktionaalisen ryhmän liittämiseksi ansamysiineihin - Förfarande för införing av en syreinnehållande, funktionell grupp i ansamyciner

Tämä keksintö koskee ensi sijassa happea sisältävän, funktionaalisen ryhmän liittämistä ansamysiinien molekyyliin ja erityisesti vapaan, eetteröidyn tai esteröidyn hydroksyyliryhmän liittämistä rifamysiini-tyyppisen ansamysiinin 3-asemaan.

Kuten äskettäin on havaittu, vrt. eurooppalaista patenttihakemustamme no 80810016.8, omaa uusi, käymisteitse saatu 3-hydroksirifamysiini-S edullisia, antibioottisia, erityisesti antimikrobisia ominaisuuksia, jotka ovat luonteeltaan samanlaisia kuin rifamysiini-S:n ominaisuudet.

Tutkittaessa tämän yhdisteen vaihtoehtoista, puhtaasti kemiallista valmistusmenetelmää, havaittiin nyt tämän keksinnön mukainen menetelmä, joka yllättävän yksinkertaisella tavalla ei ainoastaan tee mahdolliseksi tuottaa toivottua, tunnettua 3-hydroksirifamysiini-S:ää, vaan avaa myös mahdollisuuden valmistaa suuren joukon uusia rifamysiini-analogeja, joilla on tähän asti tuntematon rakennetunnusmerkki ja lisäksi vapaa, eetteröity tai esteröity hydroksyyliryhmä 3-asemassa.

Keksinnön mukaisesti saatavissa olevat lopputuotteet ovat erityisesti yhdisteitä, joiden kaava on



(I)

jossa R ja R' kumpikin tarkoittavat vetyatomia, tai R' tarkoittaa asetyyliä ja R vetyä, mahdollisesti substituoitua hydrokarbyyliä (alkyyli) tai karbonihapon asyylitähdettä, sekä vastaavia rifamysiini-SV-johdannaisia, joilla on 1,4-hydrokinoni-rakenne.

Koska 1,4-kinoni- ja -hydrokinoni-muoto (vastaavat rifamysiini-S:ää ja -SV:tä) ovat hyvin samankaltaiset ja nämä muodot helposti muuttuvat toinen toisikseen, on kaikkialla, missä ei erityisesti muuten mainita, tarkoitettu molempia muotoja.

Hydrokarbyylitähde (hiilivetytähde) on asyklinen, karbosyklinen tai karbosyklis-asyklinen hiilivetytähde, jossa on mieluimmin enintään 18 hiiliatomia ja joka voi olla tyydytetty tai tyydyttämätön, substituoimaton tai substituoitu. Siinä voi myös yhden, kahden tai useamman hiiliatomin sijasta olla heteroatomeja, kuten erityisesti happi, rikki tai typpi, mutta myös fosfori tai pii tarkoittaen tällöin heterosyklistä tähdettä (heterosyklyylitähdettä) tai heterosyklis-asyklistä tähdettä.

Tyydyttämättöminä tähteinä mainittavia ovat sellaiset, jotka sisältävät yhden tai useamman moninkertaisen sidoksen, kuten kaksois- tai kolmoissidoksen. Sykliset tähteet, joissa ainakin 6-jäseninen karbosyklinen tai 5-8-jäseninen heterosyklinen rengas sisältää maksimaalisen lukumäärän, eikumuloituneita kaksoissidoksia, mainitaan aromaattisina. Karbosykliset tähteet, joissa ainakin yksi rengas on 6-jäsenisenä aromaattisena renkaana (t.s. bentseenirenkaana) mainitaan aryylitähteinä.

Ellei toisin mainita, sisältävät tässä selityksessä ~~sanonnalla~~ "alempi" ~~merkityt~~ orgaaniset tähteet enintään 7, mieluimmin enintään 4 hiiliatomia.

Asyklinen hiilivetytähde on erityisesti suora tai haarautunut alempialkyyli-, alempialkenyyli-, alempialkadienyyli- tai alempialkynyylitähde. Alempialkyyli on esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyyli, isobutyyli, sek.-butyyli tai tert.-butyyli, sekä n-pentyyli, isopentyyli, n-heksyyli, isoheksyyli tai n-heptyyli; alempialkenyyli

on esim. vinyyli, allyyli, propenyyli, isopropenyyli, 2- tai 3-metallyyli ja 2- tai 3-butenyyli; alempialkynyyli on esim. propargyyli tai 2-butynyyli.

Karbosyklinen hiilivetytähde on erityisesti mono-, bi- tai polysyklinen sykloalkyyli-, sykloalkenyyli- tai sykloalkadienyylitähde tai vastaava, aromaattisen renkaan sisältävä aryylitähde. Edullisia ovat tähteet, joissa on enintään 12 rengashiiliatomia ja 3-8-, mieluimmin 5- ja/tai 6-jäsenisiä renkaita, jolloin ne myös voivat sisältää yhden tai useamman asyklisen tähteen, esim. edellä mainittuja ja erityisesti alempialkyylitähteitä tai muita karbosyklisiä tähteitä. Karbosyklis-asykliset tähteet ovat sellaisia, joissa asyklinen tähde, erityisesti sellainen, jossa on enintään 7, mieluimmin enintään 4 hiiliatomia, sisältää yhden tai useamman edellä määritellyn, karbosyklisen, mahdollisesti aromaattisen tähteen. Erityisesti mainittavia ovat sykloalkyylialempialkyyli- ja aryylialempialkyylitähteet sekä niiden renkaassa ja/tai sivuketjussa tyydyttämättömät analogit.

Sykloalkyyli on esim. syklopropyyli, syklobutyyli, syklopentyyli, sykloheksyyli, sykloheptyyli ja syklo-oktyyli, sekä bisyklo[2,2,2]oktyyli, 2-bisyklo[2,2,1]heptyyli ja adamantyyli, mutta myös 1-, 2- tai 3-metyylisyklopentyyli, 4-tert.-butyylisykloheksyyli, 4,4-dimetyylisykloheksyyli, 2,4,6-trimetyylisykloheksyyli ja 2,4,4,6-tetrametyylisykloheksyyli; sykloalkenyyli on esim. jokin jo mainituista sykloalkyylitähteistä, jossa on kaksoissidos 1-, 2- tai 3-asemassa, kuten 1-, 2- tai 3-syklopentenyyli ja 1-, 2- tai 3-sykloheksenyyli. Sykloalkyylialempialkyyli tai -alempialkenyyli on esim. syklopropyyli-, syklopentyyli-, sykloheksyyli- tai sykloheptyyli-metyyli, -1- tai -2-etyyli tai -vinyyli, -1-, -2- tai -3-propyyli tai -allyyli, mutta myös disykloheksyylimetyyli ja trisykloheksyylimetyyli; sykloalkenyyli-alempialkyyli tai -alempialkenyyli on esim. 1-, 2- tai 3-syklopentenyyli- tai 1-, 2- tai 3-sykloheksenyyli-metyyli, -1- tai -2-etyyli tai -vinyyli, -1-, -2- tai -3-propyyli tai -allyyli.

Aryylitähde on ensi sijassa fenyyli, myös naftyyli, kuten 1- tai 2-naftyyli, bifenylyyli, kuten erityisesti 4-bifenylyyli, edelleen myös antryyli, fluorenyyli ja atsulenyyli. Edullisia aryyli-alempialkyyli- ja -alempialkenyyli-tähteitä ovat esim. fenyyli-alempialkyyli tai fenyyli-alempialkenyyli, kuten esim. bentsyyli, 1- tai 2-fenyylietyyli, 1-, 2- tai 3-fenyylipropyyli, difenyylimetyyli (t.s. bentshydryyli), trityyli ja 1- tai 2-naftyylimetyyli tai styryyli tai kinnamyyli.

Heterosykliset tähteet, mukaan lukien heterosyklis-asykliset tähteet, ovat erityisesti monosyklisiä, mutta myös bi- tai polysyklisiä atsa-, tia-, oksa-, tiatsa-, ti-adiatsa-, oksatsa-, diatsa-, triatsa- tai tetratsasyklisiä, aromaattisluontoisia tähteitä, myös vastaavia, osittain tai kokonaan tyydytettyjä heterosyklisiä tähteitä, jolloin tällaiset tähteet voivat sisältää mahdollisesti esim. kuten edellä mainitut karbosykliset tai aryylitähteet, edelleen asyklisiä, karbosyklisiä tai heterosyklisiä tähteitä ja ne voivat olla mono-, di- tai polysubstituoituja. Asyklinen osa heterosyklis-asyklisissä tähteissä tarkoittaa esim. samaa kuin vastaavissa karbosyklis-asyklisissä tähteissä. Ensi sijassa ne ovat substituoimattomia tai substituoituja, monosyklisiä monoatsa-, monotia- tai mono-oksasyklisiä tähteitä, kuten atsiridinyyli, oksiranyyli ja ti-iranyyli, ja erityisesti heterosyklisiä, aromaattisluontoisia tähteitä, kuten pyrryyli, esim. 2-pyrryyli tai 3-pyrryyli, pyridyyli, esim. 2-, 3- tai 4-pyridyyli, myös tienyyli, esim. 2- tai 3-tienyyli, tai furyyli, esim. 2-furyyli; bisyklisiä monoatsa-, mono-oksa- tai monotiasyklisiä tähteitä, kuten indolyyli, esim. 2- tai 3-indolyyli, kinolinyyli, esim. 2- tai 4-kinolinyyli, isokinolinyyli, esim. 1-isokinolinyyli, bentsofuranyyli, esim. 2- tai 3-bentsofuranyyli, tai bentsotienyyli, esim. 2- tai 3-bentsotienyyli; monosyklisiä diatsa-, triatsa-, tetratsa-, oksatsa-, tiatsa- tai tiadiatsasyklisiä tähteitä, kuten imidatsolyyli, esim. 2-imidatsolyyli, pyrimidinyyli, esim. 2- tai 4-pyrimidinyyli, triatsolyyli, esim. 1,2,4-triatsol-3-yyli, tetrasolyyli, esim. 1- tai

5-tetrasolyyli, oksatsolyyli, esim. 2-oksatsolyyli, iso-oksatsolyyli, esim. 3- tai 4-iso-oksatsolyyli, tiatsolyyli, esim. 2-tiatsolyyli, isotiatsolyyli, esim. 3- tai 4-isotiatsolyyli tai 1,2,4- tai 1,3,4-tiadiatsolyyli, esim. 1,2,4-tiadiatsol-3-yyli tai 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli; tai bisyklisiä diatsa-, oksatsa- tai tiatsasyklisiä tähteitä, kuten bentsimidatsolyyli, esim. 2-bentsimidatsolyyli, bentsoksatsolyyli, esim. 2-bentsoksatsolyyli, tai bentstiatsolyyli, esim. 2-bentstiatsolyyli. Vastaavia, osittain tai kokonaan tyydytettyjä tähteitä ovat esim. tetrahydrotienyyli, kuten 2-tetrahydrotienyyli, tetrahydrofuryyli, kuten 2-tetrahydrofuryyli, pyrrolidyyli, kuten 2-pyrrolidyyli, tetrahydropyridyyli, kuten Δ^1-, Δ^2- tai Δ^3-piperideinyyli, tai piperidyyli, kuten 2-, 3- tai 4-piperidyyli, edelleen myös morfolinyyli, tiomorfolinyyli, piperatsinyyli ja N,N'-bis-alempialkyylipiperatsinyyli, kuten erityisesti N,N'-dimetyylipiperatsinyyli. Nämä tähteet voivat sisältää myös yhden tai useamman asyklisen, karbosyklisen tai heterosyklisen tähteen, erityisesti edellä mainittuja. Heterosyklisasykliset tähteet ovat erityisesti johdetut asyklisistä tähteistä, joissa on enintään 7, mieluimmin enintään 4 hiiliatomia, esim. ne on johdettu edellä mainituista tähteistä ja voivat sisältää yhden, kaksi tai useamman heterosyklisen tähteen, esim. edellä mainittuja tähteitä.

Kuten jo edellä mainittiin, voi hydrokarbyyli (mukaan lukien heterosyklyyli) olla substituoitu yhdellä, kahdella tai useammalla samanlaisella tai erilaisella substituentilla; erityisesti kysymykseen tulevat seuraavat substituentit: vapaat, eetteröidyt ja esteröidyt hydroksyyliryhmät; merkapto- sekä alempialkyylitio- ja mahdollisesti substituoidut fenyylitioryhmät; halogeeniatomit, kuten kloori ja fluori, mutta myös bromi ja jodi; formyyli- (t.s. aldehydo-) ja ketoryhmät, myös asetaaleina tai ketaaleina; atsido- ja nitroryhmät; primääriset, sekundääriset ja mieluimmin tertiääriset aminoryhmät, tavallisilla suojaryhmillä suojatut, primääriset tai sekundääriset aminoryhmät, kuten sopivat asyy-

liaminoryhmät ja diasyyliaminoryhmät; edelleen vapaat ja suolan muodossa, kuten alkalimetallisuolan muodossa olevat sulfaminoryhmät; vapaat ja funktionaalisesti muunnetut karboksyyliryhmät, kuten suolan muodossa olevat tai esteröidyt karboksyyliryhmät, mahdollisesti yhden tai kaksi hiilivetytähdettä sisältävät karbamoyyli-, ureidokarbonyyli- tai guanidinokarbonyyliryhmät ja syaaniryhmät; sekä mahdollisesti funktionaalisesti muunnetut sulforyhmät, kuten sulfamoyyli- tai suolan muodossa olevat sulforyhmät.

Hydrokarbyylissä substituenttina oleva eetteröity hydroksyyliryhmä on esim. alempialkoksiryhmä, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi- ja tert.-butoksiryhmä, joka myös voi olla substituoitu. Niinpä tällainen alempialkoksiryhmä voi olla substituoitu halogeeniatomeilla, erityisesti 2-asemassa, kuten 2,2,2-trikloorietoksi-, 2-kloorietoksi- tai 2-jodietoksitähteessä, tai alempialkoksitähteillä, erityisesti 1-asemassa, kuten 1-butoksietoksitähteessä, tai 2-asemassa, kuten 2-metoksietoksitähteessä. Edelleen tällaisia eetteröityjä hydroksyyliryhmiä ovat myös mahdollisesti substituoidut fenoksitähteet ja fenyylialempialkoksitähteet, kuten ennen kaikkea bentsyylioksi-, bentshydryylioksi- ja trifenyylimetoksi- (trityylioksi-)-tähteet, sekä heterosyklyylioksitähteet, kuten erityisesti 2-tetrahydrofuranyylioksi- ja 2-tetrahydropyranyylioksitähteet. Eetteröidyillä hydroksyyliryhmillä on tässä yhteydessä ymmärrettävä tarkoittavan myös silyloituja hydroksyyliryhmiä, kuten niiden ollessa esim. trialempialkyylisilyylioksi-, kuten trimetyylisilyylioksi- tai dimetyyli-tert.-butyylisilyylioksi- tai fenyylidialempialkyylisilyylioksi- tai alempialkyyli-difenyylisilyylioksiryhmissä.

Hydrokarbyylissä substituenttina oleva, esteröity hydroksyyliryhmä on sellainen, jossa hydroksyyliryhmän vetyatomi on korvattu myöhemmin määriteltävällä, kaavan $-COR^1$ mukaisella asyylitähteellä, tai se on laktonoitu hydroksyyliryhmä.

Hydrokarbyylissä substituenttina oleva, esteröity karboksyyliryhmä on sellainen, jossa vetyatomi on korvattu jol-

lain edellä määritellyllä hiilivetytähteellä, mieluimmin alempialkyyli- tai fenyylialempialkyylitähteellä; esimerkkeinä esteröidystä karboksyyliryhmästä mainittakoon erityisesti metoksi-, etoksi-, tert.-butoksi- tai bentsyylioksikarbonyyliryhmä sekä myös laktonoitu karboksyyliryhmä.

Primäärinen aminoryhmä $-NH_2$ hydrokarbyylin substituenttina on mieluimmin suojatussa muodossa, kuten tätä ryhmää vastaavana asyyliaminoryhmänä, jonka kaava on -NH-Ac, jossa Ac:lla on myöhemmin määriteltävä luonne. Sekundäärinen aminoryhmä sisältää toisen vetyatomin sijasta mieluimmin substituoimattoman, edellä esitetyn tyyppisen hiilivetytähteen ja se on mieluimmin suojatussa muodossa, kuten siitä johdettuna asyyliaminoryhmänä, joka lisäksi sisältää myöhemmin määriteltävän monovalenttisen asyylitähteen Ac.

Aminosuojaryhmänä toimiva asyylitähde Ac johdetaan mieluimmin hiilihappopuolijohdannaisesta ja se on mieluimmin lähinnä alempialkyylillä, alempialkoksilla, nitrolla ja/tai halogeenilla substituoitu almepialkoksikarbonyyli tai aryylialempialkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli, etoksikarbonyyli, tert.-butoksikarbonyyli, 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli, 2-jodietoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, 2-fenyyli-2-propoksikarbonyyli, 2-p-tolyyli-2-propoksikarbonyyli, 2-p-bifenylyyli-2-propoksikarbonyyli, 1,1-difenyylietoksikarbonyyli tai p,p'-dimetoksibentshydryylioksikarbonyyli. Erityisen edullinen on myös 2-(trihydrokarbyylisilyyli)-etoksikarbonyyli, kuten 2-trifenyylisilyylietoksikarbonyyli, 2-(dibutyylimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyli ja erityisesti 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyli, jotka erityisen helposti ja selektiivisesti lohkaistaan pois kvaternäärisen emäksen fluorideilla.

Hydrokarbyylissä substituenttina esiintyvä tertiäärinen aminoryhmä on kaavan $R_a - \overset{|}{N} - R_b$ mukainen, jossa kaavassa R_a ja R_b tarkoittavat monovalenttisia hiilivetytähteitä (mukaan lukien analogiset, heterosykliset tähteet), jotka voivat olla samanlaiset tai erilaiset ja jotka vastaavat edellä määriteltyä, substituoimatonta hydrokarbyylitähdettä. Molemmat hiilivetytähteet R_a ja R_b voivat olla sitoutuneet

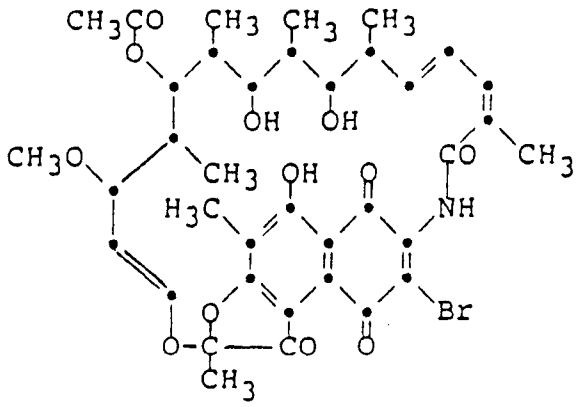
toisiinsa hiili-hiili-sidoksella tai happi-, rikki- tai mahdollisesti substituoidun typpiatomin välityksellä ja muodostavat yhdessä aminoryhmän typpiatomin kanssa typpeä sisältävän, heterosyklisen renkaan. Esimerkkeinä erityisen edullisista, vapaista aminoryhmistä mainittakoon seuraavat: dialempialkyyliamino, kuten dimetyyliamino, dietyyliamino, pyrrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino ja piperatsino tai 4-metyylipiperatsino, mahdollisesti alempialkyylillä, alempialkoksilla, halogeenilla ja/tai nitrolla substituoitu difenyyliamino ja dibentsyyliamino; aminoryhmän ollessa suojattuna, erityisesti halogeenialempialkoksikarbonyyliamino, kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyliamino, fenyylialempialkoksikarbonyyliamino, kuten 4-metoksibentsyylioksikarbonyyliamino, sekä 2-(trihydrokarbyylisilyyli)-etoksikarbonyyliamino, kuten 2-trifenyylisilyylietoksikarbonyyliamino, 2-(dibutyylimetyylisilyyli)-etoksikarbonyyliamino ja 2-trimetyylisilyylietoksikarbonyyliamino.

Karbonihapon asyylitähteelle on luonteenomaista osakaava R^1CO-. Tässä kaavassa R^1 tarkoittaa joko vetyä ja täten muodostuu formyylitähde, tai se tarkoittaa jotain edellä mainittua, yleistä ja edullisena mainittua hydrokarbyylitähdettä ja tällöin se johdetaan mahdollisesti substituoidusta asyklisestä, karbosyklisestä, karbosyklis-asyklisestä, heterosyklisestä tai heterosyklis-asyklisestä karbonihaposta. Erityisen edullisia ovat asyylitähteet, jotka saadaan seuraavista, enintään 18 hiiliatomia sisältävistä monokarbonihapoista: asykliset karbonihapot, erityisesti alempialkaanikarbonihapot, kuten propioni-, voi-, isovoi-, valeriaana-, isovaleriaana-, kaproni-, trimetyylietikka-, oenanti- ja dietyylietikkahappo ja ennen kaikkea etikkahappo, mutta myös vastaavat, halogenoidut alempialkaanikarbonihapot, kuten kloorietikkahappo, bromietikka- tai α-bromiisovaleriaanahappo; karbosykliset tai karbosyklis-asykliset monokarbonihapot, esim. syklopropaani-, syklobutaani-, syklopentaani- ja sykloheksaanikarbonihappo tai syklopropaani-, syklobutaani-, syklopentaani- tai sykloheksaanietikkahappo tai -propionihappo; aromaattiset, karbosykliset karboniha-

pot, esim. bentsoehappo, joka voi olla substituoitu yksinkertaisesti tai moninkertaisesti halogeeneilla, kuten fluorilla, kloorilla, bromilla ja/tai hydroksilla, alempialkoksilla, alempialkyylillä ja nitrolla; aryyli- tai aryylioksi-alempialkaanikarbonihapot ja niiden analogit, joiden ketju on tyydyttämätön, esim. mahdollisesti, kuten edellä bentsoehapon yhteydessä mainitut, substituoidut fenyylietikka- tai fenoksietikkahapot, fenyylipropionihapot ja kanelihapot; ja heterosykliset hapot, esim. furaani-2-karbonihappo, 5-tert.-butyylifuraani-2-karbonihappo, 5-bromi-furaani-2-karbonihappo, tiofeeni-2-karbonihappo, nikotiini- tai isonikotiinihappo, 4-pyridiinipropionihappo ja mahdollisesti alempialkyylitähteillä substituoidut pyrroli-2- tai -3-karbonihapot; edelleen myös vastaavat α-aminohapot, erityisesti luonnossa esiintyvät L-sarjan aminohapot, esim. glysiini, fenyyliglysiini, proliini, leusiini, valiini, tyrosiini, histidiini ja asparagiini, mieluimmin N-suojatussa muodossa, t.s. sellaisessa muodossa, jossa aminoryhmä on substituoitu jollain tavallisella, esim. jollain jo edellä mainitulla, aminosuojaryhmällä. Karbonihappoina kysymykseen tulevat myös erityisesti sellaiset, joissa R^1 tarkoittaa hydrokarbyyliä, joka on substituoitu mahdollisesti funktionaalisesti muunnetulla karboksyylillä, t.s. se on johdettu jostain, enintään 12 hiiliatomia sisältävästä dikarbonihaposta, ja jonka perustana on jokin edellä määritelty, mahdollisesti substituoitu asyklinen, karbosyklinen, karbosyklis-asyklinen, heterosyklinen ja heterosyklis-asyklinen tähde. Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat dikarbonihapot: oksaalihappo, malonihappo, mono- tai di-alempialkyylimalonihapot, meripihkahappo, glutaarihappo, adipiinihappo, maleiinihappo, itakonihappo, sitrakonihappo, angelikahappo, 1,1-syklopentaani- tai 1,1-sykloheksaanidikarbonihappo, halogeenilla, kuten fluorilla, kloorilla tai bromilla ja/tai alempialkyylillä, alempialkoksilla ja nitrolla mahdollisesti substituoitu ftaali-, kinoliini- tai fenyylimeripihkahappo, sekä myös tartronihappo, meso-oksaalihappo, oksaalietikkahappo, omenahappo, viinihappo, hydroksyyliryhmissä esteröity tai

eetteröity viinihappo, glutamiinihappo ja asparagiinihappo, jolloin kahdessa viimeksi mainitussa hapossa mieluimmin on suojattuja aminoryhmiä. Kuten jo aikaisemmin mainittiin, voivat kaksi karboksyyliryhmää esiintyä ei ainoastaan vapaina, vaan myös funktionaalisesti muunnettuina, esim. alkoholin esterinä, tai suolana, mieluimmin fysiologisesti hyväksyttävänä suolana, yhdessä suolaa muodostavan, emäksisen komponentin kanssa. Kysymykseen tulevat ensi sijassa metalli- tai ammoniumsuolat, kuten alkalimetalli- ja maa-alkalimetalli-, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat tai ammoniumsuolat ammoniakin tai sopivien, orgaanisten amiinien kanssa. Amiineina kysymykseen tulevat erityisesti tertiääriset monoamiinit ja heterosykliset emäkset, esim. trietyyliamiini, tri-(2-hydroksietyyli)-amiini, 1-etyylipiperidiini, sekä pyridiini, kollidiini tai kinoliini.

Keksinnön mukainen menetelmä tunnetaan siitä, että 3-bromirifamysiini-S:ssä, jonka kaava on



(II)

bromi vaihdetaan edellä määriteltyyn ryhmään OR ja tuote eristetään S-sarjan tai SV-sarjan johdannaisen muodossa. Vaihtaminen suoritetaan mieluimmin siten, että kaavan (II) mukainen yhdiste käsitellään kaavan ROH (III) mukaisella yhdisteellä, jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai sen suolalla neutraalissa - emäksisessä väliaineessa ja mahdollisesti bromivetyä sitovan aineen ja/tai orgaanisen liuottimen läsnäollessa.

Keksinnön mukaisen menetelmän käytännön suoritus tapahtuu preparatiivisen, orgaanisen kemian tavallisissa,

yleisesti käytetyissä olosuhteissa: normaalitapauksessa työskennellään ilmakehän paineessa tai lievästi korotetussa paineessa, esim. helposti haihtuvien liuottimien ollessa kysymyksessä, reaktiolämpötilojen korottamiseksi; reaktiolämpötilat ovat huoneen lämpötilan ja seoksen kiehumispisteen välillä, erityisesti noin 20 - noin 140°C, mieluimmin noin 90 - 125°C. Yleensä käytetään kaavan (III) mukaista vaihtoainetta ylimäärin, esim. noin 2 - 15 mooliekvivalenttia, ja mahdollisesti myös apuaineita, ja reaktio suoritetaan homogeenisessa tai heterogeenisessa faasissa, t.s. liuoksessa tai suspensiossa, viimeksi mainitussa tapauksessa mieluimmin samalla hämmentäen. Normaalisti reaktioaika on noin 30 minuutista noin päivään, se riippuu reaktiolämpötilasta ja muista olosuhteista, sekä kaavan (III) mukaisen komponentin spesifisistä ominaisuuksista. Reaktion etenemistä voidaan kontrolloida tavallisilla, analyyttisillä menetelmillä, erityisesti spektroskopialla ja ohutkerroskromatografialla.

Symbolilla R, kaavan ROH (III) mukaisessa vaihtoreagenssissa, voi kulloinkin olla jo edellä mainittu yleinen ja edullinen merkitys. Kaavan (II) mukainen lähtöaine, t.s. 3-bromirifamysiini-S, on tunnettu, [illegible] vrt.

Apuaineina bromivedyn sitomiseksi voidaan käyttää periaatteessa mitä tahansa yhdisteitä, kuten toisaalta orgaanisia, typpeä sisältäviä emäksiä, esim. trietyyliamiinin, etyylidi-isopropyyliamiinin, N-etyylipiperidiinin tai N,N'-dimetyylipiperatsiinin tyyppisiä tertiäärisiä amiineja, tai pyridiinin, kollidiinin tai kinoliinin tyyppisiä, aromaattisia, heterosyklisiä emäksiä, toisaalta voidaan käyttää emäksisesti reagoivia, epäorgaanisia yhdisteitä, erityisesti heikkojen tai keskivahvojen happojen alkalimetallisuoloja, esim. myöhemmin mainittavien happojen suoloja, sekä karbonihappojen vastaavia suoloja; edelleen voidaan myös käyttää ioninvaihtajia, kuten erityisesti kationinvaihtajia alkalimetalli-, kuten Na- tai K-muodossa tai anioninvaihtajia OH-muodossa. Lisäksi voidaan, ainakin osittain, tähän tarkoitukseen käyttää neutraalisti reagoivia, typpeä sisältäviä

DE-OS 2 542 128
OLOS 25 42 128

yhdisteitä, jotka lisäksi usein myös edullisesti sopivat liuottimiksi, esim. karbonihappoamidit, erityisesti alempialifaattiset karbonihappoamidit, kuten formamidi, N,N-dimetyyliformamidi, asetamidi ja N,N-dimetyyliasetamidi ja sykliset amidit, kuten N-metyylipyrrolidoni, sekä hiilihapon amidojohdannaiset, kuten uretaanit. Spesifisen aineen valinnassa on aina tarpeen huomioida rifamysiini-rakenteen suuri herkkyys ja vältettävä sellaisia aineita, jotka johtavat sivureaktioihin. - Edellä mainittuja emäksisiä yhdisteitä voidaan käyttää väliaineen emäksisen reaktion ylläpitämiseksi; erityisesti tällaisessa tapauksessa voidaan käyttää tavallisia puskureita.

Tällöin on myös huomattava, että yksi ja sama reaktiokomponentti voi vastaanottaa myös toisen tai useamman komponentin tai apuaineen funktion, esim. kaavan (III) mukaista reaktioainetta käytetään samanaikaisesti liuottimena tai emäksinen komponentti ei ainoastaan säädä reaktiota emäksiseksi, vaan samanaikaisesti puskuriefektillä myös sitoo bromivedyn, tai vieläpä, kuten esim. karbonihapon metallisuola, voi näiden kahden funktion lisäksi toimia vielä kaavan (III) mukainen, varsinainen vaihtoaine.

Vaikka vaihtoreaktio aina perustuu samaan periaatteeseen, ja reaktio tapahtuu yhtenäisen peruskaavion mukaisesti, on optimaalisen tuloksen saavuttamiseksi tarpeen käytännön suorituksessa huomioida reaktiokomponenttien ominaisuudet, ensi sijassa kaavan (III) mukaisen reaktioaineen kulloiset ominaisuudet.

Edellä annetun, tähteen R määritelmän mukaisesti voi kaavan ROH (III) mukainen yhdiste olla vesi, alkoholi ja happo tai sen suola, siis yhdisteitä, joiden fysikaaliset ominaisuudet, esim. liukoisuus ja sekoittuvuus, sekä yleiset, kemialliset reaktiot, usein ovat kaukana toisistaan ja täten voivat olennaisesti vaikuttaa keksinnön mukaisen reaktion kulkuun. Tästä johtuen valitaan erityisesti kulloinkin sellainen yhdistetyyppi, joka on erityisen edullisissa menetelmäolosuhteissa.

Jos keksinnön mukaisella vaihtoreaktiolla liitetään vapaa hydroksyyli (R=H), suoritetaan reaktio vesipitoisessa väliaineessa; liukoisuusolosuhteiden parantamiseksi voidaan reaktioseokseen lisätä orgaanisia liuottimia, esim. alkoholeja, erityisesti alempialkanoleja, kuten metanolia, etanolia tai isopropyylialkoholia tai muita, veden kanssa sekoittuvia, korkea-polaarisia, aproottisia liuottimia, kuten dimetyylisulfoksidin, dimetyyliformamidin tai heksametyylifosforitriamidin tyyppisiä. Reaktio suoritetaan edullisesti heikosti emäksisissä olosuhteissa, erityisesti pH:ssa 7,0 - noin 10,0, jolloin näissä oloissa, pH-arvon tiukemmalla valinnalla, voidaan vielä ohjata reaktion kulkua. Työskenneltäessä pH-alueella noin 9,0, saadaan etupäässä 25-O-desasetyyli-3-hydroksirifamysiini-S:ää (I; R=R'=H), pH-arvon ollessa alle 8, ei 25-aseman esteriryhmittymä sitä vastoin reagoi ja saadaan 3-hydroksirifamysiini-S. Toivotun pH-arvon säätämiseksi käytetään tällöin mieluimmin alkalimetallien, kuten erityisesti natriumin ja kaliumin suoloja, jotka saadaan heikkojen tai keskivahvojen, epäorgaanisten ja orgaanisten happojen kanssa, erityisen sopivia ovat sellaiset suolat, joita käytetään puskuriliuosten valmistamiseen, kuten esim. hydrokarbonaatit, karbonaatit, primääriset ja tertiääriset fosfaatit, asetaatit, bentsoaatit, sitraatit ja tartraatit. Nämä suolat toimivat edullisesti, samanaikaisesti, myös bromivetyä sitovina aineina, edellyttäen, että niitä käytetään sellaisessa määrässä, joka ei ainoastaan neutraloi bromivedyn happamuutta (jolloin mooliekvivalentti on riittävä määrä), vaan lisäksi mahdollistaa pH-arvon pitämisen toivotulla alueella; mieluimmin tämä määrä ei alita 2 mooliekvivalenttia. Jos toivotaan, että samanaikaisesti tapahtuu desasetylointi 25-asemassa, käytetään mieluimmin natriumvetylarbonaattia, natriumkarbonaattia tai kaliumkarbonaattia, jos sitä vastoin 25-O-asetyyliryhmän tulisi säilyä, käytetään erityisesti natriumasetaattia tai sopivaa fosfaattipuskuria.

Jos keksinnön mukaisella vaihtoreaktiolla tulee muodostua 3-eetteriryhmä OR (R=hydrokarbyyli), niin silloin

työskennellään etupäässä käyttäen ylimäärin reaktioainetta, t.s. työskennellään vastaavassa alkoholissa ROH, joka samalla toimii liuottimena ja veden poissaollessa. Bromivetyä sitovana aineena voidaan käyttää jotain edellä mainittua, ennen kaikkea kuitenkin jotain karbonihapon alkalimetallisuolaa, kuten erityisesti natriumasetaattia, joka antaa seokselle myös tarvittavan heikosti emäksisen reaktion. Edullista on kuitenkin käyttää ainoastaan minimaalista määrää, ei yli noin 2 mooliekvivalenttia, tätä apuainetta, sivureaktioiden, pääasiassa bromin vaihtumisen asetoksiryhmään, rajoittamiseksi.

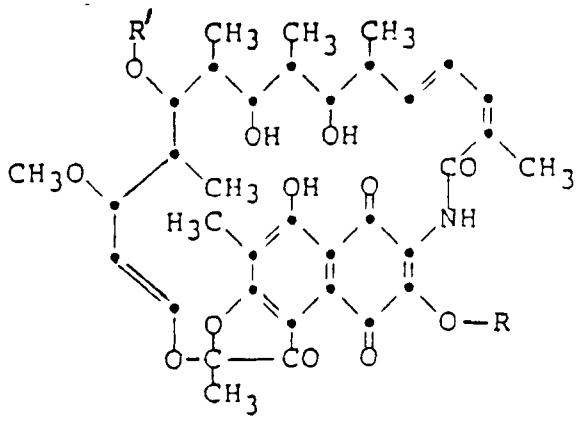
Jos keksinnön mukaisella vaihtoreaktiolla liitetään esteröity 3-hydroksyyliryhmä $OCOR^1$, niin silloin käytetään vaihtoaineena mieluimmin liitettävän karbonihapon R^1COOH alkalimetallisuolaa, ennen kaikkea natriumsuolaa, jota lisätään erityisesti ylimäärin, t.s. ainakin 2 mooliekvivalenttia. (Kuten edellä mainittiin, sitoo reagenssi tällöin lisäksi muodustuvan bromivedyn ja tekee seoksen heikosti emäksiseksi.) Voidaan kuitenkin myös lisätä vapaata happoa ja sen suola voidaan muodostaa alkalimetalli-vetykarbonaatin tai -karbonaatin ekvivalenttisen määrän avulla suoraan reaktioseoksessa. Liuottimena käytetään mieluimmin vedetöntä, aproottista, polaarista liuotinta, kuten erityisesti alempialkaanihappoamidia, esim. N,N-dimetyyliasetamidia, N,N-dietyyliasetamidia ja ennen kaikkea N,N-dimetyyliformamidia, dialempialkyylisulfoksidia, kuten dimetyylisulfoksidia tai heksametyylifosforitriamidia.

Kaavan ROH mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä tai vastaavasti niitä saadaan tunnettujen menetelmien mukaisesti.

Primäärisessä reaktioseoksessa ovat tavallisesti lopputuotteen molemmat hapetusvaiheet, t.s. S-sarjan 1,4-kinoni-muoto ja SV-sarjan 1,4-hydrokinoni-muoto samanaikaisesti. Tarkoituksenmukaisesti eristetään kuitenkin koko tuote ainoastaan jommassa kummassa näistä kahdesta muodosta, mieluimmin kinoni-muodossa. Tätä varten käsitellään raakaa reaktioseosta hapetusaineella, erityisesti sellaisella, joka

on yleinen tunnettujen hydrokinonien hapetuksessa, t.s. ammoniumpersulfaatilla, vetyperoksidilla, ilman hapella tai mieluimmin kaliumferrisyanidilla; hapetus tapahtuu edullisesti emäksisissä olosuhteissa. Jos halutaan eristää lopputuote hydrokinoni-muodossa (rifamysiini-SV-johdannaisena), käsitellään raakaa reaktioseosta ylimäärällä kinoni-pelkistysainetta, kuten vetysulfiitilla, ditioniitilla tai erityisesti askorbiinihapolla tai sinkki-jääetikalla. Samalla tavalla voidaan myös molempien sarjojen yksittäiset lopputuotteet muuttaa toinen toisikseen.

Tämä keksintö käsittää myös tunnetun 3-hydroksirifamysiinin, mikäli se valmistetaan keksinnön mukaisella menetelmällä, ja erityisesti uudet 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaiset, joiden yleinen kaava (IA) on



(IA)

jossa R ja R' kumpikin tarkoittavat vetyatomia tai R' tarkoittaa asetyyliä ja R tarkoittaa mahdollisesti substituoitua hydrokarbyyliä tai karbonihapon asyyliä, ja vastaavat rifamysiini-SV-johdannaiset, joilla on 1,4-hydrokinoni-rakenne, sekä farmaseuttiset koostumukset ja valmisteet annosmuodoissa, jotka sisältävät näitä 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisia, ja menetelmät näiden valmistamiseksi. Keksinnön kohteena on myös uusien 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisten ja vastaavien farmaseuttisten valmisteiden käyttö antibioottisina, erityisesti antimikrobisina, ennen kaikkea kokkeja ja bakteereita vastaan vaikuttavina aineina, sekä lääketieteelliset menetelmät hoidettaessa infektioita, erityisesti bakteeri-infektioita lämminverisillä, ennen kaik-

kea ihmisillä, mutta myös hyötyeläimillä, annostamalla näitä yhdisteitä tai niiden farmaseuttisia muotoja.

Edellä määriteltyjä, keksinnön mukaisia 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisia voidaan niiden antibioottisten, erityisesti antimikrobisten ominaisuuksien takia käyttää arvokkaina kemoterapeuttisina aineina tällä laajalla käyttöalueella. Niitä voidaan myös käyttää lisäaineina rehuissa ja säilöntäaineina ravintoaineissa sekä desinfektioaineina. Edelleen niitä sekä myös välituotteita voidaan käyttää muiden hyödyllisten yhdisteiden, erityisesti antibioottisesti tehokkaiden rifamysiini-johdannaisten valmistuksessa.

Antimikrobisen käytön kannalta ovat erityisen edullisia kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R' tarkoittaa asetyyliä ja R tarkoittaa alempialifaattisluontoista tähdettä Alk, aromaattista tähdettä Ar tai asyylitähdettä, jonka kaava on R^2CO-, jossa R^2 on vety, Alk tai Ar.

Symbolilla Ar merkitty aromaattinen tähde on substituoimaton tai substituoitu, karbosyklinen, monosyklinen aryyli tai heterosyklyyli, kuten esim. fenyyli, 2- ja 3-furyyli, 2- ja 3-tienyyli, 2-, 3- ja 4-pyridyyli, 2- ja 5-pyrimidyyli, 2-imidatsolyyli tai 5-tetrasolyyli. Nämä tähteet, ensi sijassa fenyyli, voivat sisältää yhden tai useamman seuraavista substituenteista: alempialkyyli, kuten etyyli ja erityisesti metyyli, halogeeniatomit, kuten fluori, kloori ja bromi, nitro, hydroksi, alempialkoksi, kuten etoksi ja erityisesti metoksi, metyleenidioksi, formyyli, karboksyyli, alempialkoksikarbonyyli, kuten metoksi- ja etoksikarbonyyli, amino, dialempialkyyliamino, kuten dietyyli- ja dimetyyliamino ja asyyliamino, kuten alempialkanoyyliamino, erityisesti asetamino.

Symbolilla Alk merkitty alempialifaattisluontoinen tähde on mahdollisesti substituoitu alempialkyyli tai alempialkenyyli, tai vastaava sykloalkyyli tai sykloalkenyyli, joissa on enintään 7 hiiliatomia. Nämä tähteet voivat sisältää yhden tai useamman, mahdollisesti substituoidun, aromaattisen tähteen Ar ja/tai ne voivat olla substituoitu-

oituja yhdellä tai useammalla seuraavista funktionaalisista ryhmistä: hydroksyyli, alempialkoksi, kuten metoksi ja etoksi, aryylioksi, kuten fenoksi tai mahdollisesti, kuten edellä tähteelle Ar mainittiin, substituoitu fenoksi, alempialkanoyylioksi, kuten formyylioksi ja asetoksi, okso, kuten aldehydo tai keto, sekä vastaavat asetaalit tai ketaalit, erityisesti alempialkanolien tai alempialkaani-(1,2- tai -1,3-)-diolien kanssa, karboksyyli, karbamoyyli, alempialkoksikarbonyyli, kuten metoksikarbonyyli ja etoksikarbonyyli, nitro sekä disubstituoitu amino, kuten dimetyyliamino. Substituoimattomista alempialkyyli- ja alempialkenyylitähteistä, sekä vastaavista, sykloalifaattisista analogeista ovat ensiksi mainitut erityisen edullisia; vastaavista substituoiduista tähteistä mainittavia ovat esimerkiksi seuraavat: hydroksialkyyli, esim. hydroksimetyyli, 2-hydroksietyyli, 2- ja 3-hydroksipropyyli, 4-hydroksibutyyli, sekä näiden esteröidyt, erityisesti asetyloidut muodot, kuten 2-formyylioksietyyli ja 2-asetoksietyyli, 4-oksopentyyli, alempialkoksialempialkyyli, esim. metoksimetyyli, 2-metoksietyyli ja 2-etoksietyyli, karboksialempialkyyli, kuten karboksimetyyli, 1- ja 2-karboksietyyli, 3-karboksipropyyli ja 4-karboksibutyyli, sekä vastaavat tähteet, joissa karboksyyliryhmä voi olla amidina tai esterinä, erityisesti alempialkyyliesterinä, esim. etyyliesterinä ja erityisesti metyyliesterinä. Esimerkkeinä aromaattisilla tähteillä Ar substituoiduista alempialkyyleistä tai alempialkenyyleista mainittavia ovat erityisesti: bentsyyli, difenyylimetyyli, furfuryyli, tenyyli, 2-fenyylietyyli, styryyli ja kinnamyyli, jotka voivat myös olla edellä mainituilla tavoilla substituoituja.

Kaavan R^2CO- mukaisessa asyylissä voi R^2:lla olla kaikki edellä mainitut tähteiden Alk ja Ar merkitykset, mieluimmin R^2CO- on mahdollisesti substituoidun alempialkaani-, alempialkeeni-, aryyli- tai heterosyklyylikarbonihapon tähde tai formyylitähde. Edullisista funktionaalisista ryhmistä, jotka esiintyvät tällaisissa substituoiduissa karbonihapoissa, mainittavia ovat: hydroksi, metoksi, halogeeni,

erityisesti kloori, nitro, alempialkoksikarbonyyli, erityisesti metoksikarbonyyli ja dialempialkyyliamino, erityisesti dimetyyliamino, aromaattisista myös formyyli, metyleenidioksi ja primäärinen amino. Erityisen edullisia alempialkaani- tai -alkeenikarbonihappo-tähteitä ovat erityisesti: asetyyli, propionyyli, butyryyli, klooriasetyyli, trifluoriasetyyli, nitroasetyyli, glykoloyyli, laktoyyli, 4-oksopentanoyyli, metoksiasetyyli, metoksalyyli, etoksalyyli, N,N-dimetyyliglysyyli, glutaminyyli, akryloyyli, metakryloyyli, krotonoyyli, fenyyliasetyyli, kinnamoyyli, fenoksiasetyyli, 2-furyyliasetyyli, 2-furaaniakryloyyli, 4-pyridiinipropionyyli. Edullisia aryyli- ja heterosyklyylikarbonihappojen tähteitä ovat erityisesti: bentsoyyli, p-nitrobentsoyyli, p-metoksibentsoyyli, p-klooribentsoyyli, o-, m- ja p-toluoyyli, 2,4,6-trimetyylibentsoyyli, salisyloyyli, p-hydroksibentsoyyli, füroyyli, thenoyyli, 2-pyridiinikarbonyyli, nikotinoyyli, isonikotinoyyli, sekä 1- ja 5-tetratsolikarbonyyli.

Näille uusille yhdisteille on ominaista niiden arvokkaat, farmakologiset ominaisuudet: niinpä ne omaavat tulosten mukaan in vitro antibioottisia, erityisesti antibakterisia ominaisuuksia, kuten esim. toisaalta gram-positiivisia ja gram-negatiivisia kokkeja, kuten Staphylococcus aureus'ta, Streptococcus pyogenes'ta, Streptococcus pneumoniae'ta, Neisseria meningitis'ta, Neisseria gonorhoae'ta vastaan (testattavalla konsentraatioalueella 0,01 - 8 mcg/ml), toisaalta gram-negatiivisia sauvabakteereita, kuten Enterobacteriaceae'ta, Pseudomonas aeruginosa'a, Haemophilus influenzae'a vastaan (testattavalla konsentraatioalueella 0,01 - 64 mg/ml). Erityisen edullisia aktiiviaineina ovat 3-asetoksi-, 3-bentsoyyli-, 3-fenoksi-, 3-(2-metoksietyyli)- ja ennen kaikkea 3-metoksirifamysiini-S, joilla kaikilla on selvä estovaikutus jo mainitulla alimmalla konsentraatiolla.

Näihin edullisiin ominaisuuksiin perustuen käsittää keksintö myös uusien 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisten käytön, yksinään tai yhdessä jonkin muun antibiootin tai

kemoterapeutin kanssa, torjuttaessa infektioita, jotka ovat bakteerien tai kokkien, esim. edellä mainittujen aiheuttamia, ja lisäksi keksintö käsittää myös näiden yhdisteiden käytön lääkeaineina, kuten myös desinfektioaineina. Lääkeaineina käytettäessä annostetaan lämminveriselle, ennen kaikkea ihmisille, keksinnön mukaista aktiiviainetta mieluimmin farmaseuttisen valmisteen muodossa, yhdessä ainakin yhden tavallisen farmaseuttisen kantaja- tai apuaineen kanssa.

Farmaseuttisten valmisteiden valmistamiseksi voidaan jokainen yksittäinen, keksinnön mukainen yhdiste, ennen kaikkea jokin erityisen edullinen yhdiste, sekoittaa sopivien epäorgaanisten tai orgaanisten kantaja-aineiden kanssa topikaalista, enteraalista tai parenteraalista annostamista varten. Tällöin kysymykseen tulevat sellaiset aineet, jotka eivät reagoi uuden yhdisteen kanssa, kuten esim. liivate, maitosokeri, tärkkelykset, magnesiumstearaatti, kasvisöljyt, bentsyylialkoholi, tai muut lääkeainekantajat. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla esim. tabletteina, rakeina, jauheina, suppositoreina tai nestemäisessä muodossa liuoksina, suspensioina, emulsioina, voiteina tai salvoina. Mahdollisesti ne ovat steriloituja ja/tai sisältävät apuaineita, kuten säilöntäaineita, stabilointi-, kostutus- tai emulgointiaineita. Ne voivat sisältää myös vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Myös desinfektioaineet voivat olla sekoitetut sopivien kantaja-aineiden kanssa, kuten on tunnettua.

Aktiiviaineiden, esim edellä erityisen edullisina mainittujen 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisten, annostus suoritetaan pääasiassa vastaavalla tavalla kuin yleisesti tunnettujen, rifamysiini-tyyppisten antibioottisten aineiden; annostus riippuu kuitenkin myös toisaalta lämminverisen lajista, kehon painosta, iästä ja yksilöllisestä olotilasta, toisaalta lääkkeenantotavasta ja erityisesti kulloisenkin sairauden aiheuttajan herkkyydestä, joka voidaan todeta rutiinikokeella tunnetulla tavalla.

Keksintö koskee myös menetelmää jonkin, ainakin yhdelle keksinnön mukaiselle 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaiselle herkän mikro-organismin tappamiseksi tai sen kasvun estämiseksi (t.s. inhibitiota), jolle menetelmälle on tunnusomaista, että tätä mikro-organismia tai tällä mikro-organismilla infektoitua väliainetta käsitellään jonkin keksinnönmukaisen 3-hydroksirifamysiini-S-johdannaisen antimikrobisesti tehokkaalla annoksella. - Sanonnalla "antimikrobisesti tehokas annos" tarkoitetaan sellaista määrää aktiiviainetta, joka on riittävä esiintyvän, käsiteltävän mikro-organismin vaikuttavaan inhibitioon.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edellä esitettyä keksintöä; ne eivät kuitenkaan millään tapaa rajoita keksintöä niiden piiriin. Lämpötilat on annettu Celsius-asteina. Liuotinseosten koostumukset on annettu tilavuusosina.

Esimerkki 1: Liuosta, jossa on 3,0 g 3-bromi-rifamysiini-S:ää 50 ml:ssa metanolia ja 70 ml:ssa fosfaattipuskuria, jonka pH on 8,0 (0,065 moolia Na_2HPO_4 ja 0,004 moolia KH_2PO_4 pa litra vettä) kuumennetaan 4 tuntia palautusjäähdyttäen. Tällöin muuttuu reaktioliuoksen väri sinivioletista keltaruskeaksi. Tämän jälkeen reaktioliuos hapetetaan ylimäärällä kaliumferrisyanidia ja sen jälkeen, kun se on hapotettu pH arvoon $\sim$ 3, uutetaan kloroformilla. Kloroformiuutteen kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen liuotetaan jäännös eetteriin ja eetteriliuos uutetaan huolellisesti fosfaattipuskurilla, jonka pH on 6. Viininpunainen, vesipitoinen puskuriuute hapotetaan kunnes väri muuttuu keltaiseksi, ja erottunut 3-hydroksirifamysiini-S otetaan talteen kloroformilla. Kloroformin haihduttamisen jälkeen saadaan keltaisen vaahdon muodossa 3-hydroksirifamysiini-S, jonka yhtäläisyys aikaisemmin saadun käymistuotteen kanssa varmistetaan ohutkerroskromatografian, 360-MHz-^{1}H-NMR-spektrien sekä UV- ja IR-spektrien avulla.

Esimerkki 2: Seosta, jossa on 1,0 g 3-bromirifamysiini-S:ää, 0,5 g vedetöntä natriumasetaattia ja 30 ml metanolia,

kuumennetaan paineputkessa 5 tuntia 75°:ssa. Reaktioseos haihdutetaan, hapotetaan sitruunahapolla ja kromatografoidaan piihappogeelillä eluointiaineena kloroformi-asetoni (19:1). Ensimmäisenä eluoitu aine muodostuu puhtaasta 3-metoksirifamysiini-S:stä; 100 MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$:ssa): ei signaalia H-3:lle; 4,16 ppm (s, 3H, OCH_3 C-3:ssa); UV-spektri (EtOH; nm/ε_{max}): 215/26900, 268/23400, ~300 (olka), ~350 (olka), 396/4360; IR-spektri (CH_2Cl_2): 3500 (OH), 3400 (NHCO), 1735 (esteri, 5-rengasketoni), 1670 (amidi-I, kinoni-CO), 1640 (kinoni-CO sillastettu) cm^{-1}; massaspektri: m/e = 725 ($C_{38}H_{47}NO_{13}$), voimakkaat fragmentit: 709, 693, 695, 635, 303, 423 jne.

Esimerkki 3: Liuosta, jossa on 1,0 g 3-bromirifamysiini-S:ää 30 ml:ssa 2-metoksietanolia, joka sisältää suspendoituna 0,5 g vedetöntä natriumasetaattia, kuumennetaan tunti 90°:ssa, samalla hämmentäen, ja haihdutetaan. Jäännös käsitellään sitruunahapolla ja kromatografoidaan piihappogeelillä, eluointiaineena metyleenikloridi-asetoni (19:1). Saadulle 3-(2-metoksietoksi)-rifamysiini-S:lle on luonteenomaista seuraavat arvot: 100-MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$:ssa): C-3 substituenttien signaalit 3,36 (s,3H,OCH_3), ~3,7 (m) ja 4,62 (m, $OCH_2CH_2OCH_3$) ppm.

Esimerkki 4: Liuokseen, jossa on 1,5 g 3-bromirifamysiini-S:ää ja 0,75 g fenolia 30 ml:ssa dimetyylisulfoksidia, lisätään 0,75 g vedetöntä natriumasetaattia ja kuumennetaan 3 tunnin ajan 90°:ssa. Jäähtymisen jälkeen reaktioliuokseen lisätään vesipitoista kaliumferrisyanidiliuosta ylimäärin ja liuos hapotetaan sitruunahapolla; muodostunut reaktiotuote liuotetaan kloroformiin. Kloroformiuutteessa saadusta aineesta vapautetaan kromatografisesti piihappogeelillä, eluoimalla kloroformi-asetonilla (19:1) ensin 3-bromirifamysiini-S, jonka jälkeen toivottu 3-fenoksirifamysiini-S; 100-MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$:ssa): fenoksisubstituentit signaalit 6,8-7,4 (m, 5H) ppm; UV-spektri (0,01-N alkoholinen suolahappo, nm/ε_{max}): 220/34600, 266 (olka), 270/24800,

342/6000, 400 (olka).

Esimerkki 5: Seosta, jossa on 2,0 g 3-bromirifamysiini-S:ää, 2 g vedetöntä natriumasetaattia ja 50 ml dimetyylisulfoksidia, kuumennetaan tunti 90°:ssa. Tällöin muuttuu reaktioseoksen aluksi sinivioletti väri ruskeanpunaiseksi. Tämän jälkeen lisätään liuokseen vesipitoista kaliumferrisyanidiliuosta ylimäärin, hapotetaan sitruunahapolla ja otetaan muodostunut reaktiotuote talteen eetterillä. Eetteriliuoksesta uutetaan 3-asetoksirifamysiini-S ravistelemalla toistuvasti fosfaattipuskurilla, jonka pH on 6,0. Yhdistetyt vesipitoiset puskuriuutteet hapotetaan sitruunahapolla ja erottunut 3-asetoksirifamysiini-S otetaan talteen kloroformilla. Kloroformiuutteen kuivaamisen ja haihduttamisen jälkeen saadaan käytännöllisesti katsoen puhdasta 3-asetoksirifamysiini-S:ää, joka kiteytyy eetteristä kirkkaan keltaisina neulasina, sul.p. 154-155°. Massaspektri: m/e = 753 ($C_{39}H_{47}NO_{14}$), luonteenomaiset fragmentit: 723, 721, 713, 711, 705, 695, 693, 663, 661. 100-MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$:ssa): 2-asetyyliryhmien signaalit 2,10 (s, 6H) ppm; UV-spektri (0,01-N alkoholinen suolahappo nm/ϵ_{max}): 226/33100, 273/26700, 340/6200, 390/4260.

Esimerkki 6: Seos, jossa on 2,0 g 3-bromirifamysiini-S:ää, 2 g vedetöntä natriumbentsoaattia ja 30 ml dimetyyliformamidia, kuumennetaan 2 1/2 tunnin kuluessa 70°:een. Tällöin muuttuu aluksi sinivioletin värinen reaktioseos ruskeanpunaiseksi. Tämän jälkeen lisätään liuokseen vesipitoista kaliumferrisyaniliuosta ylimäärin, liuos hapotetaan sitruunahapolla ja muodostunut reaktiotuote otetaan talteen eetterillä. Eetteriliuoksesta uutetaan 3-bentsyylioksirifamysiini-S ravistelemalla toistuvasti fosfaattipuskurilla, jonka pH on 6,0. Yhdistetyt, vesipitoiset puskuriuutteet hapotetaan sitruunahapolla ja erottunut 3-bentsyylioksirifamysiini-S otetaan talteen kloroformilla. Kloroformiuute kuivataan ja haihdutetaan, jonka jälkeen saadaan 3-bentsoyylioksirifamysiini-S; massaspektri: silyloinnin jälkeen

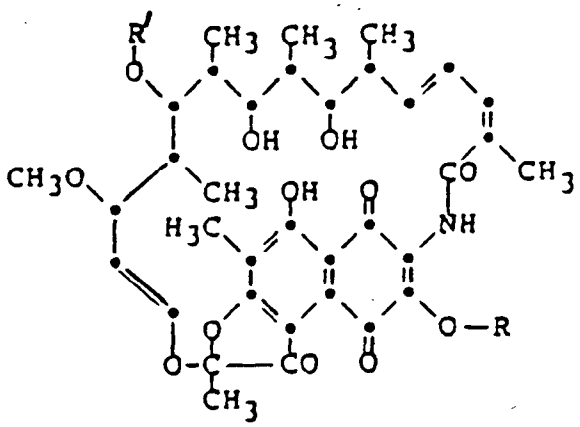
m/c 1013 (3-bentsoyylioksirifamysiini-S:n tris-trimetyylisilyylijohdannainen). 100-MHz-^{1}HNM-spektri ($CDCl_3$:ssa): bentsyyliryhmän signaalit 7,3-8,1 (m, 5H) ppm.

Esimerkki 7: Seosta, jossa on 2,0 g 3-bromirifamysiini-S:ää, 1,0 g natriumasetaattia, 1,0 g p-hydroksibentsaldehydiä ja 30 ml asetonitriiliä, kuumennetaan paineputkessa 2 tuntia 100°:ssa ja haihdutetaan. Jäännös liuotetaan etyyliasetaattiin, pestään vesipitoisella sitruunahappoliuoksella, kuivataan ja haihdutetaan. Kromatografia piihappogeelillä, eluointiaineena metyleenikloridi-asetoni (98:2) vapauttaa ensin nopeasti etenevien aineiden jälkiä ja sen jälkeen pääfraktiona 3-(4-formyylifenoksi)-rifamysiini-S:n, joka haihduttamisen jälkeen saadaan keltaisena vaahtona. 100-MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$): aromaattisten vetyjen signaalit. Keskittyneet AB-spektrissä 7,07 ja 7,8 ($J^{*}\sim$ 9 Hz, 4H); aldehydisignaali 12,7 (S, 1H) ppm. IR-spektri (CH_2Cl_2): 3475 (OH), 3380 (NH), 2730 (OH), 1740 (5-rengas-CO), 1705 (esteri, CHO), 1675 (amidi I), 1645 (kinoni) 1620 (kinoni), 1600 (C=C rengasvärähtely) cm^{-1} jne; UV-spektri (0,0-N alkoholinen suolahappo, nm/ε_{max}) 214/38000, 269/34000, 345/6400, 400 (olka).

Esimerkki 8: Työskentelemällä samalla tavalla kuin esimerkissä 1 on esitetty, käyttäen kuitenkin natriumkarbonaattia sijasta fosfaattipuskuria, saadaan esitetyllä tavalla 25-O-desasetyyli-3-hydroksirifamysiini-S keltaisena jauheena. 100-MHz-^{1}H-NMR-spektri ($CDCl_3$) on vastaavanlainen kuin 3-hydroksirifamysiini-S:n, kuitenkin siitä puuttuu 2,1 ppm:ssä oleva $CH_3CO.O$-ryhmän signaali.

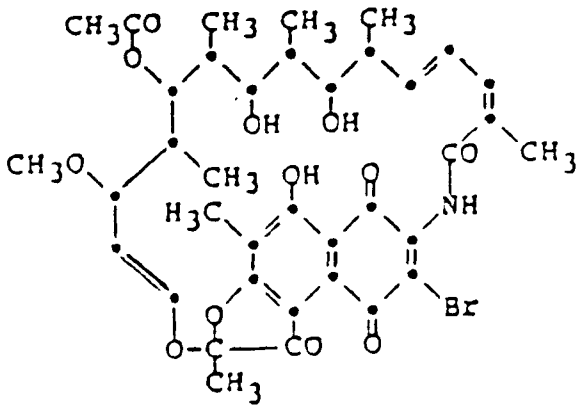
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä S-sarjan rifamysiiniyhdisteen valmistamiseksi, jonka kaava on



(I)

jossa R ja R' kumpikin tarkoittavat vetyatomia tai R' tarkoittaa asetyyliä ja R tarkoittaa vetyä tai tähdettä Alk, Ar, Alk-CO-, Ar-Co- tai H-CO-, joissa Alk tarkoittaa C_{1-7}-alkyyliä tai C_{1-7}-hydroksialkyyliä, jonka hydroksyyliryhmä voi olla eetteröity C_{1-7}-alkyylillä tai esteröity muurahaishapolla tai C_{1-7}-alkaanikarboksyylihapolla, ja Ar on mahdollisesti C_{1-7}-alkyyli-, C_{1-7}-alkoksi-, metyleenidioksi- ja/tai formyyliryhmällä substituoitu fenyyli, tai SV-sarjan vastaavan johdannaisen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-bromirifamyysiini-S, jonka kaava on



(II)

käsitellään yhdisteellä, jonka kaava on ROH (III), jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, tai tämän suolalla neutraalissa - emäksisessä väliaineessa ja lämpötilassa välillä 20-140°C ja mahdollisesti

bromivetyä sitovan aineen ja/tai orgaanisen liuottimen läsnäollessa, ja haluttaessa saatu S-sarjan tuote pelkistetään vastaavaksi SV-sarjan johdannaiseksi ja/tai saatu SV-sarjan tuote hapetetaan vastaavaksi S-sarjan johdannaiseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa vetyä, kaavan (II) mukaista lähtöainetta kuumennetaan vesipitoisessa väliaineessa alkoholin tai veden kanssa sekoittuvan polaarisen, aproottisen, orgaanisen liuottimen läsnäollessa pH:ssa 7,0-10,0.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiolla valmistetaan pH-alueella noin 9,0 25-0-desasetyyli-3-hydroksirifamysiini-S:ää. jolla on kaavan (I), jossa R ja R' kumpikin tarkoittavat vetyä.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktiolla valmistetaan pH-alueella 7,0-8,0 3-hydroksirifamysiini-S:ää, jolla on kaavan (I), jossa R tarkoittaa vetyä ja R' tarkoittaa asetyyliä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R' tarkoittaa asetyyliä ja R tarkoittaa patenttivaatimuksessa 1 määriteltyä tähdettä Alk tai Ar, kaavan (II) mukainen lähtöaine saatetaan reagoimaan molaarisen ylimäärän kanssa vastaavaa, kaavan Alk-OH tai Ar-OH mukaista alkoholia käyttämällä mukana enintään 2 mooliekvivalenttia karboksyylihapon alkalimetallisuolaa, mieluimmin natriumasetaattia.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kaavan (I) mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R' tarkoittaa asetyyliä ja R asyylitähdettä H-CO-, Alk-CO tai Ar-CO-, jossa Alk:lla tai Ar:lla on patenttivaatimuksessa 1 määritellyt merkitykset, kaavan (II) mukainen lähtöaine saatetaan reagoimaan näitä asyyliryhmiä vastaavan karboksyylihapon alkalimetallisuolan kanssa vedettömässä, aproottisessa, polaarisessa liuottimessa.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1, 3, 5 ja 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valitsemalla sopivasti kaavan ROH mukainen lähtöaine ja reaktio-olosuhteet, valmistetaan yhdiste, joka on valittu ryhmästä, jonka muodostavat 3-fenoksirifamysiini-S, 3-

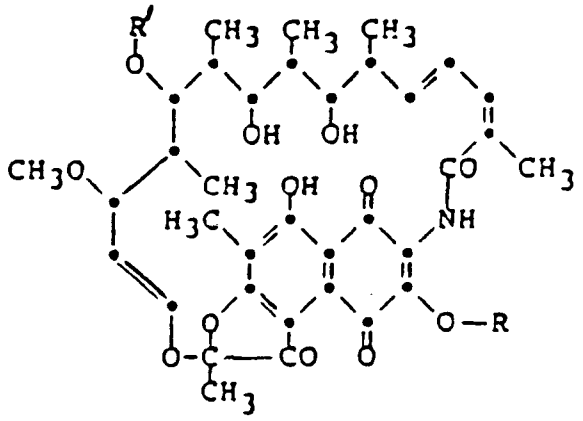
asetoksirifamysiini-S, 3-bentsoyylioksirifamysiini-S, 3-(4-formyylifenoksi)-rifamysiini-S ja 25-O-desasetyyli-3-hydroksirifamysiini-S.

8. Patenttivaatimuksen 1 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että metanoli kaavan ROH mukaisena lähtöaineena ja valitsemalla sopivasti reaktio-olosuhteet, valmistetaan 3-metoksirifamysiini-S.

9. Patenttivaatimuksen 1 tai 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käyttämällä 2-metoksietanolia kaavan ROH mukaisena lähtöaineena ja valitsemalla sopivasti reaktio-olosuhteet, valmistetaan 3-(2-metoksietoksi)-rifamysiini-S.

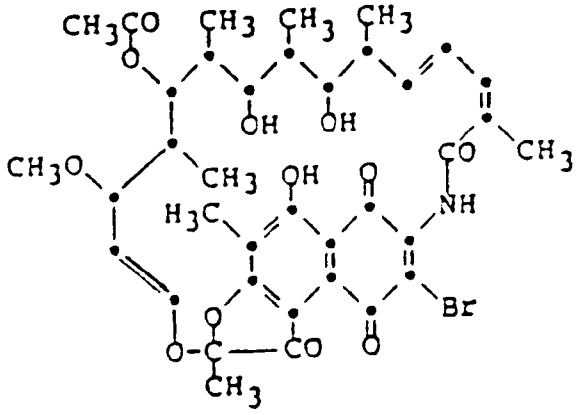
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en rifamycinförening av S-serien med formeln



(I)

i vilken R och R' vardera betecknar en väteatom eller R' betecknar acetyl och R betecknar väte eller resten Alk, Ar, Alk-CO-, Ar-CO- eller H-CO-, i vilka Alk betecknar C_{1-7}-alkyl eller C_{1-7}-hydroxialkyl, vars hydroxylrupp kan vara företrad med C_{1-7}-alkyl eller förestrad med myrsyra eller C_{1-7}-alkankarboxylsyra, och Ar är eventuellt med en C_{1-7}-alkyl-, C_{1-7}alkoxi-, metylendioxi- och/eller formylgrupp substituerad fenyl, eller för framställning av ett motsvarande derivat av SV-serien, k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-bromrifamycin-S med formeln



(II)

behandlas med en förening med formeln ROH (III), i vilken R betecknar detsamma som ovan, eller med ett salt därav i ett neutralt - basisert medium och i temperatur mellan 20-140°C och eventuellt i närvaro av ett bromväte-bindande medel och/eller av ett organiskt lösningsmedel och om så önskas, en erhållen produkt av S-serien reduceras till ett motsvarande derivat av SV-serien, och/eller en erhållen produkt av SV-serien oxideras till ett motsvarande derivat av S-serien.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att för framställning av en förening med formeln (I), i vilken R betecknar väte, utgångsämnet med formeln (II) upphettes i ett vattenhaltigt medium i närvaro av en alkohol eller ett med vatten blandbart polärt, aprotiskt, organiskt läsningsmedel vid ett pH mellan 7,0-10,0.

3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer genom omsättning i pH-området cirka 9,0 25-O-desacetyl-3-hydroxirifamycin-S med formeln (I), i vilken R och R' vardera betecknar väte.

4. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att man genom omsättning i pH-området mellan 7,0-8,0 framställer 3-hydroxirifamycin-S med formeln (I), i vilken R betecknar väte och R' betecknar acetyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för framställning av en förening med formeln (I), i vilken R' betecknar acetyl och R betecknar i patentkravet 1 den definierade resten Alk eller Ar, omsätter utgångsämnet med formeln (II) med ett molärt överskott av den motsvarande alkoholen med formeln Alk-OH eller Ar-OH i närvaro av högst 2 molekvivalenter av ett

alkalimetallsalt av en korboxylsyra, företrädesvis natriumacetat.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man för framställning av en förening med formeln (I), i vilken R' betecknar acetyl och R en acylrest H-CO-, Alk-CO- eller Ar-CO-, i vilka Alk och Ar har i patentkravet 1 definierade betydelser, omsätter utgångsämnet med formeln (II) med ett alkalimetallsalt av en av dessa acylgrupper motsvarande karboxylsyra i ett vattenfritt aprotikst polärt lösningsmedel.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1, 3, 5 och 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer genom lämpligt val av utgångsämnet med formeln ROH och reaktionsbetingelserna en förening ur gruppen bestående av 3-fenoxirifamycin-S, 3-acetoxirifamycin-S, 3-bensoyloxirifamycin-S, 3-(4-formylfenoxi)-rifamycin-S och 25-O-desacetyl-3-hydroxirifamycin-S.

8. Förfarande enligt patentkravet 1- eller 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att metanol som utgångsämnet med formeln ROH och genom lämpligt val av reaktionsbetingelserna man framställer 3-metoxirifamycin-S.

9. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att genom användning av 2-metoxietanol som utgångsämnet med formeln ROH och genom lämpligt val av reaktionsbetingelserna framställer man 3-(2-metoxietoxi)-rifamycin-S.

1. 14 Hak.n:o 802256

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE H 2 548 128 ja H 2 851 312 (C07 D 498/04, tekniikan taso)

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

Käännä Vänd

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

25.7.-84

TVK

Allekirjoitus