



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 33 561 T2** 2009.04.30

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 309 565 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 33 561.9**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/08949**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 971 856.8**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/012199**
(86) PCT-Anmeldetag: **02.08.2001**
(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.02.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.05.2003**
(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **09.04.2008**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.04.2009**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 239/54** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 239/36 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 237/28 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 241/24 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
C07D 309/38 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
0018951 03.08.2000 GB
(73) Patentinhaber:
SmithKline Beecham p.l.c., Brentford, Middlesex, GB
(74) Vertreter:
HOFFMANN & EITLE, 81925 München
(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(72) Erfinder:
AITKEN, Steven GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; BROOKS, Gerald GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; DABBS, Steven GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; FRYDRYCH, Colin Henry, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; HOWARD, Steven GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB; HUNT, Eric GlaxoSmithKI, Harlow, Essex CM19 5AW, GB

(54) Bezeichnung: **HETEROZYKLISCHE MUTILINESTER UND DEREN VERWENDUNG ALS BAKTERIZIDE**

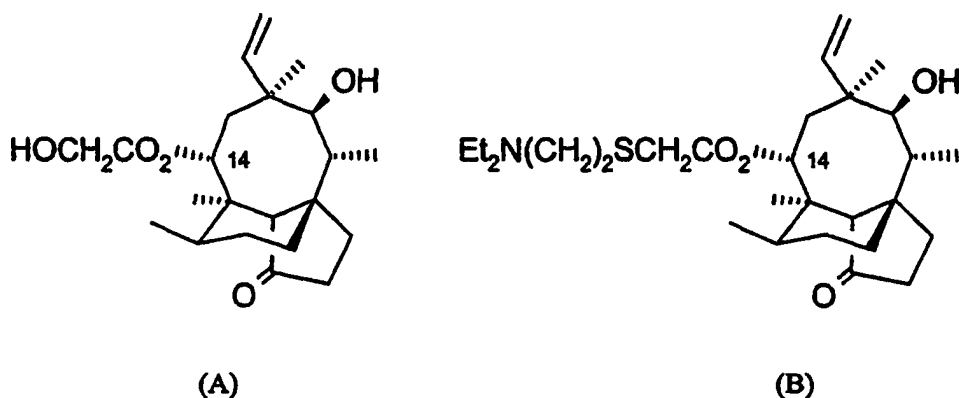
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zur ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die sie enthalten, und ihre Verwendung bei der medizinischen Therapie, insbesondere bei der antibakteriellen Therapie.

[0002] Pleuromutilin, die Verbindung der Formel (A), ist ein natürlich auftretendes Antibiotikum, das eine antimykoplasmale Aktivität und mäßige antibakterielle Aktivität aufweist. Mutilin und andere Verbindungen mit einem freien OH an C-14 sind inaktiv. Die Auswirkung von weiterer Modifikation an C-14 auf die Aktivität von Pleuromutilin wurde untersucht (H. Egger und H. Reinshagen, J. Antibiotics, 1976, 29, 293). Es wurde herausgefunden, daß der Ersatz der Hydroxy-Gruppe des Glykolesteranteiles an Position 14 durch eine andere O-, S- oder N-gebundene Gruppe, die antimikrobielle Aktivität verbessert. So ergibt die Einführung einer Diethylaminoethylthio-Gruppe die Verbindung der Formel (B), auch bekannt als Tiamulin, die als ein veterinäres Antibiotikum verwendet wird (G. Hogenauer, Antibiotics, Band V, Teil 1, Hrsg. F. E. Hahn, Springer-Verlag, 1979, S. 344).



[0003] Bei dieser Anmeldung wird das nicht-konventionelle Nummerierungssystem, das im allgemeinen in der Literatur verwendet wird (G. Hogenauer, loc. cit.), verwendet.

[0004] WO 97/25309 (SmithKline Beecham) beschreibt die weitere Modifikation der Acyloxy-Gruppe, wobei inter alia 14-O-Acylcarbamoyl ($R^a\text{CONR}^b\text{CO}_2$ -)-Derivate von Mutilin, in denen R^a eine Bandbreite von Werten aufweisen kann, einschließlich optional substituierten heterocyclischen und R^b aus einer Vielzahl von monovalenten Gruppen ausgewählt wird, offenbart.

[0005] WO 98/05659 (SmithKline Beecham) beschreibt weiter 14-O-Carbamoyl-Derivate von Mutilin, in denen das N-Atom der Carbamoyl-Gruppe durch eine Gruppe, die eine azabicyclischen Teil beinhaltet, acyliert ist.

[0006] WO 99/21855 (SmithKline Beecham) beschreibt weiter Derivate von Mutilin oder 19,20-Dihydromutilin, bei denen der Glykolesteranteil durch die Gruppe $R^2(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{COO}$ -, in der R^2 eine nicht-aromatische mono- oder bicyclische Gruppe ist, ersetzt wird.

[0007] WO 00/27790 (SmithKline Beecham) beschreibt C-14 spirocyclische, Acylcarbamat-, Heteroarylalkylcarboxylat- oder Arylalkoxyalkylcarboxylat-Derivate von Mutilin oder 19,20-Dihydromutilin.

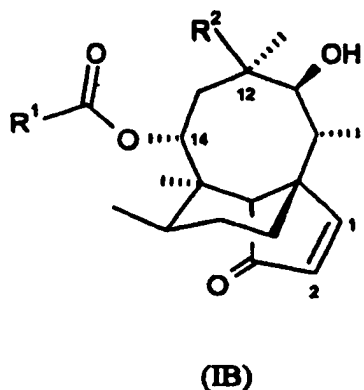
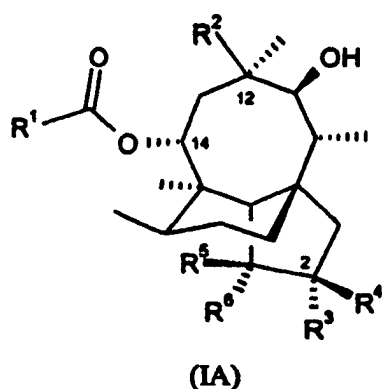
[0008] WO 00/37074 (SmithKline Beecham) beschreibt weiter Derivate von Mutilin oder 19,20-Dihydromutilin mit einem Heteroarylacetat-Substituenten an der C-14-Position.

[0009] WO 01/14310 (SmithKline Beecham) beschreibt weiter Derivate von Mutilin oder 19,20-Dihydromutilin mit einem β -Ketoester-Substituenten an der C-14-Position.

[0010] Zusätzlich wird 19,20-Dihydro-2 α -hydroxy-mutilin durch G. Schulz und H. Berner in Tetrahedron 1984, Bd. 40. S. 905–917 beschrieben.

[0011] Die vorliegende Erfindung basiert auf der unerwarteten Entdeckung, daß bestimmte neue C-14-Ester-Derivate von Mutilin eine starke antimikrobielle Aktivität aufweisen.

[0012] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (IA) oder (IB) bereit:



in denen:

R¹ ist:

ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer oder heteroaromatischer Ring ist, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend einen Substituenten, gewählt aus Halogen, R⁷O-, R⁷S- oder R⁸R⁹N- an einem Ringkohlenstoff, benachbart zum Kohlenstoff der Anbindung oder

ein 5- oder 6-gliedriger Dihydro-heteroaromatischer Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend einen Sauerstoff oder ein oder zwei Stickstoffatome und optional fusioniert an Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring, umfassend 1 oder 2 Stickstoffatome oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclyl-Ring, umfassend ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom und weiterhin umfassend einen Substituenten, gewählt aus Oxo oder Thioxo an einem Ringkohlenstoff, benachbart zu dem Kohlenstoff der Anbindung ist; ein 6-gliedriger Tetrahydro-heteroaromatischer Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom, umfassend 1 oder 2 Stickstoffatome und weiterhin umfassend zwei Substituenten, unabhängig gewählt aus Oxo oder Thioxo, worin einer der Substituenten ein an einem Ringkohlenstoff benachbart zu dem Kohlenstoff der Anbindung ist; ist, oder

ein bicyclischer Heteroaryl-Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend 9 oder 10 Ringatome und 1 bis 4 Stickstoffatome, ist;

wobei der Ring von R¹ optional weiter substituiert sein kann;

R² ist Vinyl oder Ethyl;

R³ ist H, OH oder F und R⁴ ist H oder R³ ist H und R⁴ ist F und R⁵ und R⁶ bilden zusammen eine Oxo-Gruppe; oder R³ und R⁴ ist jeweils H und R⁵ ist H oder OH und R⁶ ist H oder R⁵ ist H und R⁶ ist H oder OH;

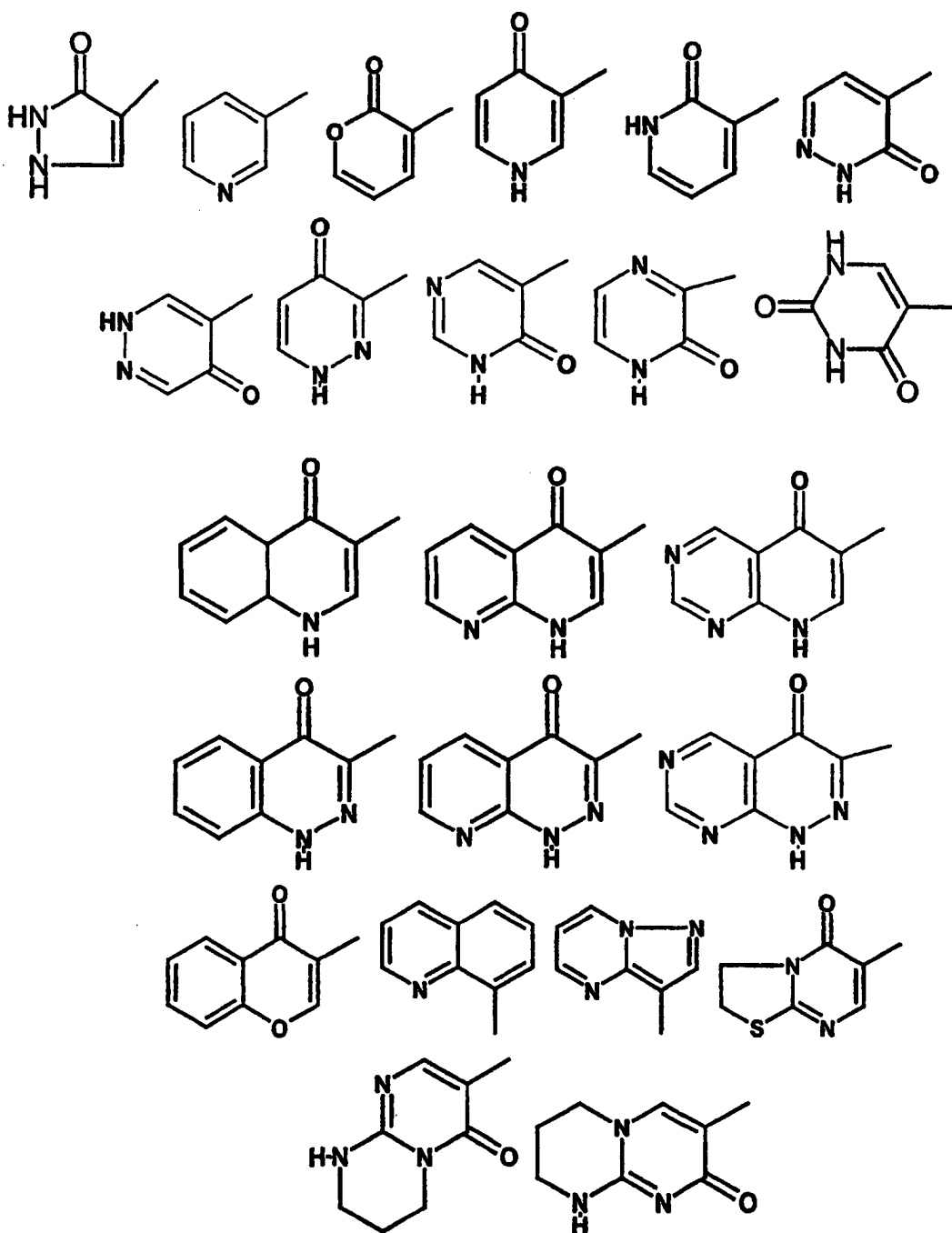
R⁷ ist optional substituiertes C₁₋₆-Alkyl und

R⁸ und R⁹ sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff oder optional substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

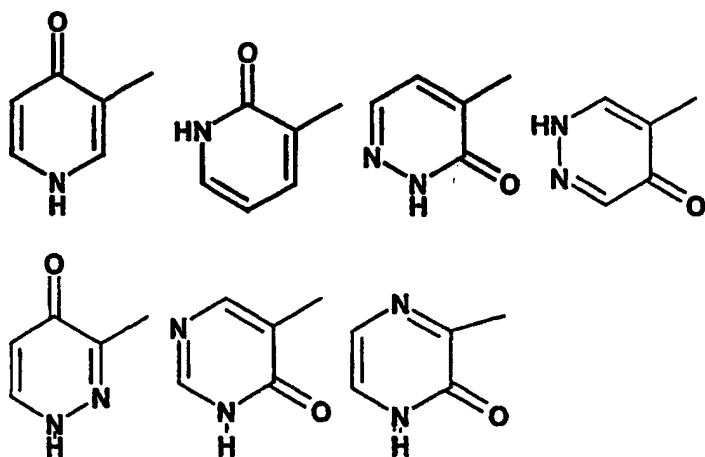
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

[0013] Beispiele für Verbindungen der Formel (IA) beinhalten diejenigen, in denen R³ und R⁴ beide Wasserstoff sind und R⁵ und R⁶ zusammen eine Oxo-Gruppe bilden.

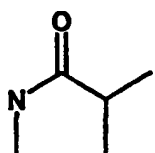
[0014] Beispiele für Ringe für R¹ beinhalten Pyrazol, Pyrazin, Pyridin, Pyrimidin und Pyran, die optional mit einem 6-gliedrigen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring fusioniert sein können, wobei sie optional bis zu 2 Stickstoffatome enthalten können, zum Beispiel Chinolin, Azachinolon, Diazachinolin, Pyrimido[4,5-c]-pyridazin, Chroman, insbesondere die folgenden:



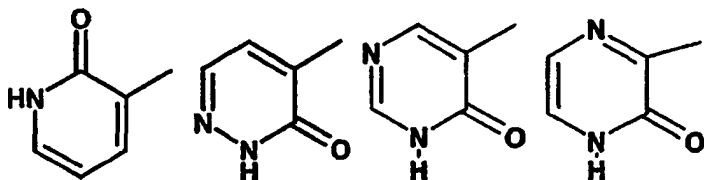
[0015] Bevorzugte monocyclische Beispiele des Ringes für R¹ beinhalten:



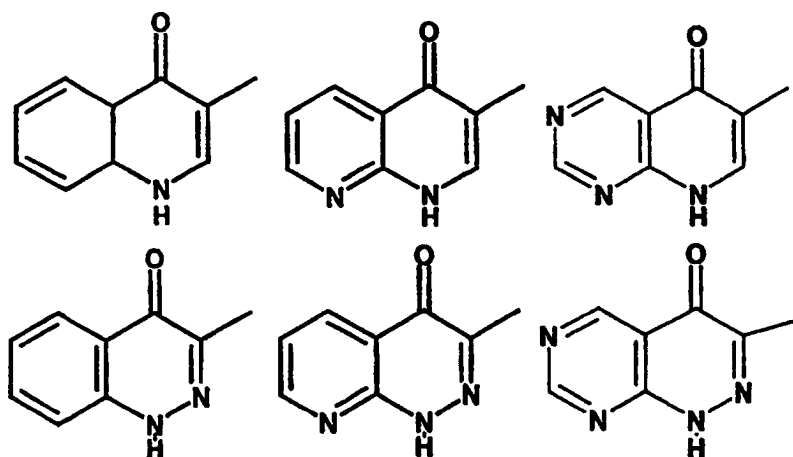
insbesondere diejenigen, umfassend den Anteil



zum Beispiel:



[0016] Bevorzugte bicyclische Beispiele des Ringes für R^1 beinhalten:



[0017] Beispiele für Gruppen für R^7 beinhalten (C_{1-6}) -Alkoxy, z. B. Methoxy und Ethoxy.

[0018] Beispiele für Gruppen für R^8 und R^9 beinhalten Wasserstoff.

[0019] Wenn weiter substituiert wird, kann eine R^1 -Gruppe bis drei Substituenten umfassen, vorzugsweise ein oder zwei, und sie kann an einem Kohlenstoffatom und/oder einem Stickstoffatom substituiert sein.

[0020] Beispiele für optionale Substituenten für Kohlenstoffatome von R^1 beinhalten Wasserstoff, (C_{1-6}) -Alkyl, Aryl, Aryl (C_{1-6}) -alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, (C_{1-6}) -Alkoxy (C_{1-6}) alkyl, Aryl (C_{1-6}) -alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Amino, Mono- und Di-N- (C_{1-6}) -alkylamino, Acylamino, Arylcarbonylamino, Acyloxy, Carboxyester, Carbamoyl, Mono- und Di-N- (C_{1-6}) -alkylcarbonyl, (C_{1-6}) -Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Hydrazinn, Ureido, Guanidino, (C_{1-6}) -Alkylguanidino, Amidino, (C_{1-6}) -Alkylamidino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, (C_{1-6}) -Alkylthio, (C_{1-6}) -Alkylsulfinyl, (C_{1-6}) -Alkylsulfonyl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Heterocyclyl (C_{1-6}) -alkyl und Heteroaryl (C_{1-6}) -alkyl.

[0021] Repräsentative Beispiele für optionale Substituenten für Kohlenstoffatome von R^1 beinhalten (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkylthio, Amino, Mono- und Di-N- (C_{1-6}) -alkylamino, $R^{10}(C_{1-6})$ -alkylamino, Imidazoliny, Piperidiny, Piperazinyl (optional substituiert an N durch R^{11}), Pyridyl, Hydrazinn, N- (C_{1-3}) -Alkylhydrazino, Aminomethylcarbonylhydrazino, Heterocyclyl (C_{1-3}) -alkyl, worin Heterocyclyl einen 6-gliedrigen Ring mit 1 Stickstoffatom und wahlweise einem Sauerstoff oder einem zweiten Stickstoff umfaßt, und worin:

R^{10} ist Hydroxy, Amino, Heteroaryl, worin Heteroaryl einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 oder 2 Stickstoffatomen umfaßt, Heterocyclyl, wobei Heterocyclyl einen 6-gliedrigen Ring mit einem Stickstoffatom und wahlweise einem Sauerstoff oder einem zweiten Stickstoff umfaßt, R^{11} -Amino, worin:

R^{11} ist (C_{1-3}) -Alkyl, Hydroxy (C_{1-3}) -alkyl, Carbamoyl, Methylsulfonyl, Amino (C_{1-3}) -alkylcarbonyl, zum Beispiel Glycyl, Aminocarbonyl (C_{1-3}) -alkyl.

[0022] Beispiele für optionale Substituenten für Stickstoffatome von R^1 , insbesondere Stickstoff von einem Pyridin-, Pyridazin-, Pyrimidin- oder Pyrazin-Ring beinhalten $R^{12}(C_{1-6})$ -Alkyl (vorzugsweise $R^{12}(C_{1-3})$ -Alkyl), Amino, Mono- oder Di- (C_{1-6}) -alkylamino, N-(Pyridyl- (C_{1-3}) -alkyl-N- (C_{1-3}) -alkylamino (worin Pyridyl wahlweise zum Beispiel durch (C_{1-6}) -Alkoxy und/oder Amino, Mono- oder Di- (C_{1-6}) -alkylamino) substituiert ist, Acyl- oder Sulfonylamino, Acyl- oder Sulfonyl-mono- (C_{1-6}) -alkylamino, wahlweise substituiertes Phenyl, $R^{13}C=N$ -,

R^{14} (C_{1-4})-Alkylin(H/Me)-, R^{15} CON(H/Me)- und R^{16} N(CHO)-, worin:

R^{12} ist Wasserstoff, Halogen, Nitrido, Amino, (C_{1-6})-Alkoxy, (C_{1-3})-Alkoxy(C_{1-6})-alkoxy, (C_{1-6})-Alkylcarboxy, (C_{1-6})-Alkoxy, Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Imidazolylthio, Heterocyclyl, wahlweise substituiertes Phenyl;

R^{13} ist (C_{0-4})-Alkylheteroaryl, worin der Heteroaryl-Ring 5- oder 6-gliedrig ist und 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist, zum Beispiel Pyridin, Pyrazin und Imidazol, und das durch ein oder zwei Substituenten substituiert sein kann, zum Beispiel durch (C_{1-6})-Alkoxy, Nitro, Amino, (C_{1-6})-Alkylamino, Di-(C_{1-6})-alkylamino, Oxo;

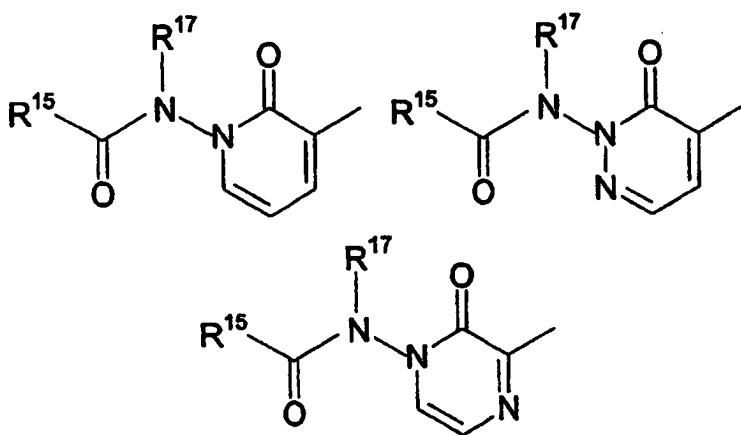
R^{14} ist (C_{1-4})-Alkylheteroaryl, worin der Heteroaryl-Ring 5- oder 6-gliedrig ist und 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist, zum Beispiel Pyridin, und das durch 1 oder 2 Substituenten substituiert sein kann, zum Beispiel durch (C_{1-6})-Alkoxy, Nitro, Amino, (C_{1-6})-Alkylamino, Di-(C_{1-6})-alkylamino, Oxo,

R^{15} ist (C_{1-6})-Alkyl, (C_{1-6})-Alkoxy, Aminomethyl, Mono- oder Dialkyl(C_{1-6})-aminomethyl, ein 4-, 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring, umfassend ein Heteroatom, ausgewählt aus NH, NMe und für Pyrrolidin, wahlweise substituiert durch Hydroxy oder Methoxy, Dioxathietan, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin; und

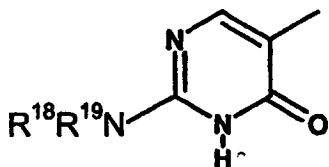
R^{16} ist Wasserstoff, (C_{1-6})-Alkyl, Benzyl oder Pyridinylmethyl.

[0023] Vorzugsweise umfaßt der Ring in R^1 einen Substituenten.

[0024] Bevorzugte Werte für R^1 beinhalten:



worin R^{15} wie hier zuvor definiert ist, vorzugsweise so, daß der Anteil R^{15} NCO von (D)- oder (L)-Prolin stammt, mehr vorzuziehen (L)-Prolin, und R^{17} Wasserstoff oder (C_{1-6})-Alkyl ist, vorzugsweise Methyl und



worin:

R^{18} R^{19} (C_{1-6})-Alkyl ist und R^{19} Wasserstoff ist oder $R^{18}R^{19}N$ - einen Piperazinyl-Ring bildet, optional substituiert an N durch R^{11} ,

worin R^{10} und R^{11} wie hier zuvor definiert sind.

[0025] R^1 -Gruppen, die einen Substituenten, ausgewählt aus Oxo oder Thioxo, an einem Ringkohlenstoff in Nachbarschaft zu dem Bindungskohlenstoff enthalten, werden als β -Oxo- bzw. β -Thioxo-Gruppen bezeichnet.

[0026] Wenn er hier verwendet wird, bezieht sich der Begriff "Aryl" auf Phenyl oder Naphthyl, außer es wird anders definiert. Eine substituierte Aryl-Gruppe umfaßt bis 5, vorzugsweise bis zu 3 Substituenten.

[0027] Geeignete Substituenten für eine Aryl-Gruppe, einschließlich Phenyl, wenn es einen Teil einer Benzyl-Gruppe bildet, beinhalten zum Beispiel und außer es wird anders definiert, Halogen, (C_{1-5})-Alkyl, Aryl, Aryl(C_{1-6})-Alkyl, (C_{1-6})-Alkoxy, (C_{1-6})-Alkoxy(C_{1-6})-alkyl, Halogen(C_{1-6})-alkyl, Aryl(C_{1-6})-alkoxy, Hydroxy, Nitro, Cyano, Azido, Amino, Mono- und Di-N-(C_{1-6})-alkylamino, Acylamino, Arylcarbonylamino, Acyloxy, Carboxy, Carboxysalze, Carboxyester, Carbamoyl, Mono- und Di-N-(C_{1-6})-alkylcarbonyl, (C_{1-6})-Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Ureido, Guanidino, (C_{1-6})-Alkylguanidino, Aminino, (C_{1-6})-Alkylamidino, Sulfonylamino, Aminosulfonyl, (C_{1-6})-Alkylthio, (C_{1-6})-Alkylsulfinyl, (C_{1-6})-Alkylsulfonyl, Heterocyclyl, Heteroaryl, Heterocyclyl(C_{1-6})-alkyl und Heteroaryl(C_{1-6})-alkyl. Zusätzlich können zwei benachbarte Ringkohlenstoffatome durch eine (C_{3-5})-Alkyl-Kette verbunden sein, um einen carbocyclischen Ring zu bilden.

[0028] Wenn sie hier verwendet werden, beziehen sich die Begriffe "Alkyl" und "Alkenyl" auf (individuell oder als einen Teil von Alkoxy oder Alkenyloxy) geradkettige und verzweigte Gruppen, die bis 6 Kohlenstoffatome enthalten.

[0029] Wenn sie hier verwendet werden, bezeichnen die Begriffe "Cycloalkyl" und "Cycloalkenyl" Gruppen mit 3 bis 8 Ringkohlenstoffatome.

[0030] Wenn sie substituiert ist, kann eine Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyloder Cycloalkenyl-Gruppe bis zu 4 Substituenten, vorzugsweise bis zu 2 Substituenten, umfassen. Geeignete Substituenten für Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Gruppen beinhalten Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆)-Alkoxy, (C₁₋₆)-Alkylthio, Aryl(C₁₋₆)-alkoxy, Aryl(C₁₋₆)-alkylthio, Amino, Mono- oder Di(C₁₋₅)-alkylamino, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Carboxy und Ester davon, Amid, Ureido, Guanidino, (C₁₋₆)-Alkylguanidino, Amidino, (C₁₋₆)-Alkylamidino, (C₁₋₆)-Acyloxy, Azido, Hydroxy und Halogen.

[0031] Wenn sie hier verwendet werden, bezeichnen die Begriff "Heterocyclyl" und "heterocyclisch", außer es wird anders definiert, nicht-aromatische, einzelne und fusioniert Ringe, die geeignet bis zu 4 Heteroatome in jedem Ring enthalten, von denen jedes aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt wird. Jeder heterocyclische Ring weist vorzugsweise von 4 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6, Ringatome auf. Ein fusioniertes heterocyclisches Ringsystem kann carbocyclische Ringe beinhalten und muß nur einen heterocyclischen Ring enthalten.

[0032] Wenn sie substituiert ist, kann eine Heterocyclyl-Gruppe bis zu drei Substituenten umfassen. Vorzugsweise wird ein Substituent für eine Heterocyclyl-Gruppe aus Oxo ausgewählt, und die Gruppe wurde hier zuvor als geeignete Aryl-Substituenten definiert.

[0033] Wenn er hier verwendet wird, beinhaltet der Begriff "Heteroaryl" geeignet, außer es wird anders definiert, ein mono- oder bicyclisches heteroaromatisches Ringsystem, umfassend bis zu 4, vorzugsweise 1 oder 2, Heteroatome, die jeweils aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel ausgewählt werden. Jeder Ring kann von 4 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6, Ringatome aufweisen. Ein bicyclisches heteroaromatisches Ringsystem kann einen carbocyclischen Ring beinhalten.

[0034] Wenn sie substituiert ist, kann eine Heteroaryl-Gruppe bis zu 3 Substituenten umfassen. Vorzugsweise wird ein Substituent für eine Heteroaryl-Gruppe aus der Gruppe ausgewählt, die hier zuvor als geeignete Aryl-Substituenten definiert wurden.

[0035] Wenn er hier verwendet wird, beinhaltet der Begriff "Acyl" Formyl und (C₁₋₆)-Alkylcarbonyl.

[0036] Wenn er hier verwendet wird, beinhaltet der Begriff "Sulfonyl" (C₁₋₆)-Alkylsulfonyl.

[0037] Der Begriff Halo oder Halogen beinhaltet Fluor, Chlor, Brom und Iod. Abhängig von den Substituenten können zwei oder mehr Diastereoisomere möglich sein. In dieser Situation beinhaltet die vorliegende Erfindung die einzelnen Diastereoisomere und Mischungen davon.

[0038] Die 2-Hydroxy-substituierten Verbindungen der Formel (I) liegen in der 2-(S)-Konfiguration vor.

[0039] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung beinhalten:

(4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester;
 [2-(3-Morpholino-propylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester;
 (8-Ethyl-2-piperazin-1-yl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure)mutilin-14-ester;
 {1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(D)-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester;
 {1,2-Dihydro-1-[N-methyl-N-(D)-prolylamino]-2-oxo-pyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester;
 {1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(L)-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester; und
 {1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(L)-trans-methoxy-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester.

[0040] Die Verbindungen dieser Erfindung können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form vorliegen und wenn sie kristallin sind, können sie hydriert oder solvatisiert sein. Diese Erfindung beinhaltet in ihrem Umfang stöchiometrische Hydrate, wie auch Verbindungen, die verschiedene Mengen an Wasser enthalten.

[0041] Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden günstig im wesentlichen in reiner Form bereitgestellt, zum Beispiel mindestens 50%ig rein, geeignet mindestens 60%ig rein, vorteilhaft mindestens 75%ig rein, vor-

zugsweise mindestens 85%ig rein, mehr vorzuziehen mindestens 95%ig rein, insbesondere mindestens 98%ig rein, wobei alle Prozentsätze als Gewicht pro Gewicht berechnet sind.

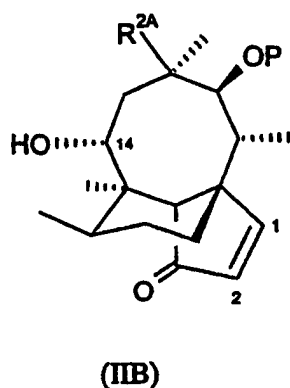
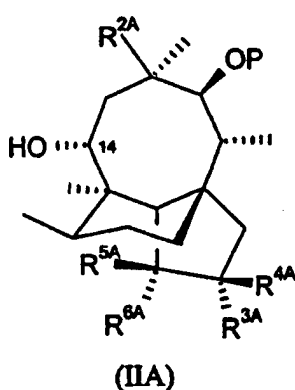
[0042] Verbindungen der Erfindung, die eine basische Gruppe enthalten, wie einen Amino-Substituenten, können in der Form einer freien Base oder eines Säureadditionssalzes vorliegen. Verbindungen mit einer sauren Gruppe, wie einem Carboxy-Substituenten, können in der Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes vorliegen. Verbindungen der Erfindung, die sowohl ein basisches wie auch ein saures Zentrum aufweisen, können in der Form von Zwitterionen, Säureadditionssalz des basischen Zentrums oder Alkalimetallsalze (der Carboxy-Gruppe) vorliegen. Pharmazeutisch akzeptable Salze werden bevorzugt.

[0043] Pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze beinhalten diejenigen, die durch Berge, Bighley und Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1–19 beschrieben werden. Geeignete Salze beinhalten das Hydrochlorid, Malest und Methansulfonat; insbesondere das Hydrochlorid.

[0044] Pharmazeutisch akzeptable Salze für saure Gruppen beinhalten diejenigen, die durch Berge, Bighley und Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1–19 beschrieben werden. Geeignete Salze beinhalten Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze.

[0045] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können einfach aus einem Mutilin oder einem 19,20-Dihydro-mutilin-Derivat durch Anpassungsverfahren, die auf dem Fachgebiet zur Bildung von Ester-Gruppen gut bekannt sind, hergestellt werden. Über geeignete Verfahren wird zum Beispiel in I. O. Sutherland in Comprehensive Organic Chemistry, Bd. 2, Hrsg. I. O. Sutherland, S. 871–907, Pergamon, 1979, ein Überblick gegeben.

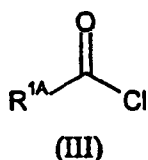
[0046] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder (IB) bereit, das die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIA) oder (IIB):



worin:

P ist Wasserstoff oder eine Hydroxy-Schutzgruppe;

R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} und R^{6A} sind R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 , wie sie für die Formeln (IA) und (IB) definiert wurden, oder eine Gruppe, die in R^2 , R^3 , R^4 , R^5 bzw. R^6 umwandelbar ist; und ist wie hier zuvor definiert; mit einer Verbindung der Formel (III):



worin:

R^{1A} ist R^1 , wie für die Formeln (IA) und (IB) definiert wurde, oder eine Gruppe, die zu R^1 umwandelbar ist; in einer Veresterungsreaktion und danach, wenn es so gebraucht wird;

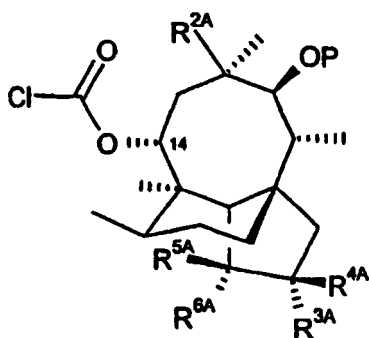
Umwandlung von P zu Wasserstoff, und wenn notwendig

Umwandlung einer R^{1A} -, R^{2A} -, R^{3A} -, R^{4A} -, R^{5A} - und R^{6A} -Gruppe zu einer R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - und R^6 -Gruppe, umfaßt.

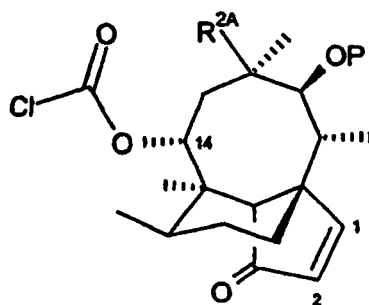
[0047] Geeignete Esterbildungsbedingungen beinhalten ein organische Lösung, wie Dichlormethan, bei einer Temperatur von 10°C bis 30°C, in der Gegenwart von entweder Silberoxid oder einer organischen Base, wie

Pyridin oder Triethylamin.

[0048] Bei einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder (IB) bereit, worin R^1 einen Oxo- oder Thioxo-Anteil auf dem Ring, benachbart zu dem Bindungskohlenstoff (sprich eine β -Oxo- oder β -Thioxo-Gruppe) enthält, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IVA) oder (IVB):

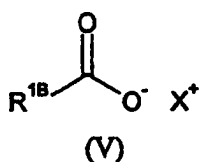


(IVA)



(IVB)

worin P, R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} und R^{6A} wie hier zuvor definiert sind; mit einer Verbindung der Formel (V):



(V)

worin R^{1B} R^1 ist, wie hier zuvor definiert, enthaltend einen β -Oxo- oder β -Thioxo-Substituenten, und X ist eine Salzbildungsgruppe;

und danach Behandlung des resultierenden gemischten Anhydrids mit 4-Dimethylaminopyridin und danach, wenn es so gebraucht wird;

Umwandlung von P zu Wasserstoff und wenn notwendig,

Umwandlung einer R^{1A} -, R^{2A} -, R^{3A} -, R^{4A} -, R^{5A} - und R^{6A} -Gruppe zu einer R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - und R^6 -Gruppe, umfaßt.

[0049] X ist vorzugsweise Natrium oder Triethylamin.

[0050] Geeignete Anhydrid-Bildungsbedingungen sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und beinhalten ein organisches Lösungsmittel wie Dichlormethan, bei einer Temperatur von -20°C bis 20°C (vorzugsweise -10°C bis 5°C).

[0051] In noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder (IB) bereit, worin R^1 eine β -Oxo- oder β -Thioxo-Gruppe enthält, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (V), wie hier zuvor definiert wurde, mit Phosgen und danach Behandlung des resultierenden Zwischenproduktes mit einer Verbindung der Formel (IIA) oder (IIB), wie hier zuvor definiert wurde, und danach, wenn es so gebraucht wird,

Umwandlung von p zu Wasserstoff, und wenn notwendig,

Umwandlung einer R^{1A} -, R^{2A} -, R^{3A} -, R^{4A} -, R^{5A} - und R^{6A} -Gruppe zu einer R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - und R^6 -Gruppe umfaßt.

[0052] Geeignete Bedingungen für die Umsetzung von Phosgen mit Verbindungen der Formel (V) sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und beinhalten ein organische Lösung, wie Dichlormethan oder N,N-Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0°C bis 40°C (vorzugsweise 15°C bis 25°C).

[0053] Umwandlung einer R^{1A} -, R^{2A} -, R^{3A} -, R^{4A} -, R^{5A} - und R^{6A} -Gruppe zu einer R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - und R^6 -Gruppe tritt typischerweise auf, wenn eine Schutzgruppe während der obigen Reaktionen oder während der Herstellung der Reaktanden durch die Verfahren, die unten beschrieben werden, gebraucht wird.

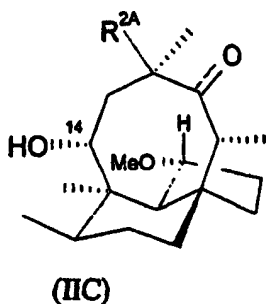
[0054] Wenn P eine Hydroxyl-Schutzgruppe ist, ist eine bevorzugte Schutzgruppe Acyl, zum Beispiel so, daß -OP Trifluoracetoxy oder Dichloracetoxy ist. Wenn das angestrebte R^3 , R^5 oder R^6 auch Hydroxyl ist, dann sind R^{3A} , R^{5A} und R^{6A} vorzugsweise auch Acyloxy, zum Beispiel Acetoxy oder Dichloracetoxy. Hydroxyl-Gruppen an den Positionen 11, 3 und 2 (als Gruppen OP, R^{5A} und R^{6A} und R^{3A}) können unter Verwendung von zum Beispiel Trifluoressigsäureanhydrid oder Dichloressigsäureanhydrid und Pyridin in Tetrahydrofuran oder N-Trifluoracetyl-imidazol in Tetrahydrofuran bei 0°C geschützt werden. Nachdem die oben beschriebene Reaktion mit (III) vollständig ist, können die schützenden Acyl-Gruppen entfernt werden, um die Hydroxyl-Gruppen wieder herzustellen, zum Beispiel durch Hydrolyse, zum Beispiel unter Verwendung von NaOH in entweder MeOH oder Tetrahydrofuran/Wasserlösung.

[0055] Geeignete Hydroxy-, Carboxy- und Amino-Schutzgruppen sind diejenigen, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, und die unter konventionellen Bedingungen und ohne Aufbrechen des verbleibenden Bestandteils des Moleküls entfernt werden können. Eine umfassende Diskussion der Wege, auf denen Hydroxy-, Carboxy- und Amino-Gruppen geschützt werden können, und der Verfahren zur Spaltung der resultierenden geschützten Derivate wird zum Beispiel in Protective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene und P. G. M. Wuts (Wiley-Interscience, New York, 2. Auflage, 1991) bereitgestellt. Besonders geeignete Hydroxy-Schutzgruppen beinhalten zum Beispiel Triorganosilyl-Gruppen, wie zum Beispiel Trialkylsilyl und auch Organocarbonyl- und Organooxycarbonyl-Gruppen, wie zum Beispiel Acetyl, Allyloxycarbonyl und 4-Methoxybenzyloxycarbonyl. Besonders geeignete Carboxy-Schutzgruppen beinhalten Alkyl- und Arylester, zum Beispiel Methyl, Ethyl und Phenyl. Besonders geeignete Amino-Schutzgruppen beinhalten Alkoxycarbonyl- und 4-Methoxybenzyloxycarbonyl.

[0056] R^{2A} ist typischerweise die R^2 -Gruppe Vinyl, und diese kann zu der alternativen R^2 -Ethyl-Gruppe durch Hydrierung der Vinyl-Gruppe, um eine Ethyl-Gruppe zu bilden, typischerweise durch Hydrierung über einem Palladium-Katalysator (z. B. 10% Palladium auf Kohlenstoff) in einem Lösungsmittel, wie Ethylacetat, Ethanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran umgewandelt werden.

[0057] R^{3A} ist typischerweise Wasserstoff, Fluor oder geschütztes Hydroxyl, wie Acyloxy. Nach der Koppelungsreaktion können, wenn erforderlich, schützende Acyl-Gruppen entfernt werden, um die Hydroxyl-Gruppen wieder herzustellen, durch Hydrolyse, z. B. unter Verwendung von NaOH in MeOH.

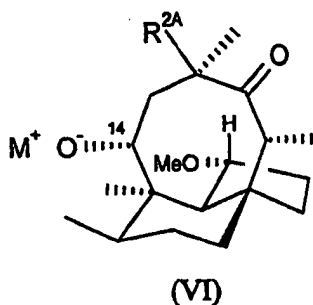
[0058] Eine Verbindung der Formel (1A) kann auch aus einem Epimutinin-Ausgangsmaterial hergestellt werden. Demgemäß stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) bereit, worin R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind und R^5 und R^6 eine Oxo-Gruppe bilden, welches die Umsetzung einer Epimutinin-Verbindung der Formel (IIC):



worin R^{2A} ist, wie hier zuvor definiert wurde;
mit einer Verbindung (III), wie hier zuvor definiert wurde; unter Ester-Bildungsbedingungen, wie hier zuvor definiert wurde;
und dann Behandlung des Produktes mit einer Säure;
und wo erforderlich oder erwünscht, Umwandlung einer R^{1A} -Gruppe zu einer R^1 -Gruppe und einer R^{2A} -Gruppe zu einer R^2 -Gruppe, umfaßt.

[0059] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren für die Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) bereit, in der R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind und R^5 und R^6 eine Oxo-Gruppe bilden, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIC), wie hier zuvor definiert wurde, mit einem Säurechlorid der Formel (III), wie hier zuvor definiert wurde, in der Gegenwart von N,N-Dimethylformamid; und dann Behandlung des Produktes mit einer Säure;
und wo erforderlich oder erwünscht, Umwandlung einer R^{1A} -Gruppe zu einer R^1 -Gruppe und einer R^{2A} -Gruppe zu einer R^2 -Gruppe, umfaßt.

[0060] In noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) bereit, in der R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind und R^5 und R^6 eine Oxo-Gruppe bilden, welches die Umsetzung einer Epimutinin-Verbindung der Formel (VI):

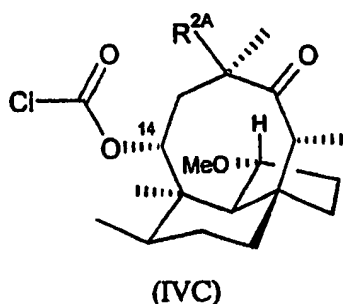


worin R^{2A} ist, wie hier zuvor definiert wurde und M ein Alkalimetall ist; mit einer Verbindung (III), wie hier zuvor definiert wurde in einer Ester-Bildungsreaktion; und dann Behandlung des Produktes mit einer Säure; und wo erforderlich oder erwünscht, Umwandlung einer R^{1A} -Gruppe zu einer R^1 -Gruppe und einer R^{2A} -Gruppe zu einer R^2 -Gruppe, umfaßt.

[0061] Geeignete Ester-Bildungsbedingungen sind auf dem Fachgebiet bekannt und beinhalten ein organisches Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, bei -78°C bis 35°C .

[0062] Alkalimetall beinhalten Lithium, Natrium und Kalium, insbesondere Lithium.

[0063] Bei noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) bereit, in der R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind, R^5 und R^6 eine Oxo-Gruppe bilden und R^1 eine β -Oxo- oder β -Thioxo-Gruppe enthält, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (IVC):



worin R^{2A} ist, wie hier zuvor definiert wurde; mit einer Verbindung der Formel (V), wie hier zuvor definiert wurde, in einer Anhydrid-Bildungsreaktion, wie hier zuvor definiert wurde; und danach Behandlung des resultierenden gemischten Anhydrids mit 4-Dimethylaminopyridin und danach Behandlung des Produktes mit einer Säure; und, wo erforderlich oder erwünscht, Umwandlung einer R^{1A} -Gruppe zu einer R^1 -Gruppe und einer R^{2A} -Gruppe zu einer R^2 -Gruppe, umfaßt.

[0064] In noch einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) bereit, in der R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind, R^5 und R^6 eine Oxo-Gruppe bilden und R^1 eine β -Oxo- oder β -Thioxo-Gruppe enthält, welches die Umsetzung einer Verbindung der Formel (V), wie hier zuvor definiert wurde, mit Phosgen und danach Behandlung des resultierenden Zwischenproduktes mit einer Verbindung der Formel (IVC), wie hier zuvor definiert wurde, und danach Behandlung des Produktes mit einer Säure; und, wo erforderlich oder erwünscht, Umwandlung einer R^{1A} -Gruppe zu einer R^1 -Gruppe und einer R^{2A} -Gruppe zu einer R^2 -Gruppe umfaßt.

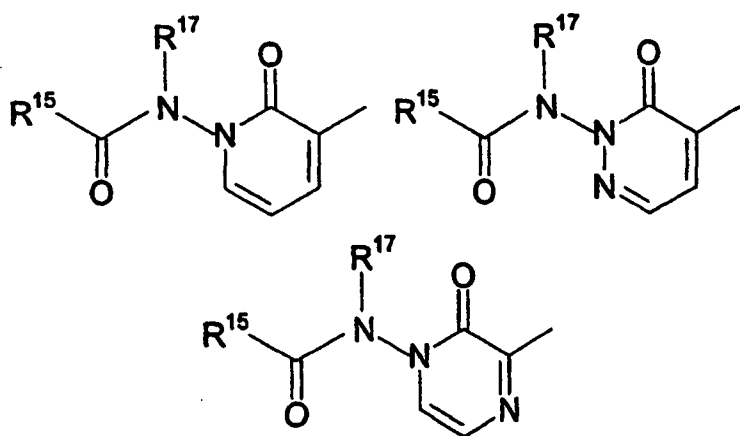
[0065] Die Säurebehandlung, die oben angegeben wird, konvertiert die Epimutinin-Konfiguration zu dem gewöhnlichen Mutinin-Nucleus der Formel (IIA). Typischerweise wird diese Konversion durch die Behandlung mit konzentrierter HCl oder Lukas-Reagens (konzentrierte HCl, gesättigt mit ZnCl_2) in Dioxan durchgeführt.

[0066] Es sollte bewußt sein, daß es notwendig sein kann, eine R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - oder R^6 -Gruppe in eine

andere R^1 -, R^2 -, R^3 -, R^4 -, R^5 - oder R^6 -Gruppe umzuwandeln. Dies tritt typischerweise auf, wenn eine Verbindung der Formel (IA/B) als der direkte Precursor einer anderen Verbindung der Formel (IA/B) verwendet wird, oder wenn es einfacher ist, einen komplexeren oder reaktiveren Substituenten an dem Ende einer synthetischen Sequenz einzuführen. Eine Substituentengruppe in R^1 kann in eine andere Substituentengruppe unter Verwendung eines der allgemeinen Verfahren für die funktionelle Gruppentransformation, die in der Literatur beschrieben werden, konvertiert werden (zum Beispiel kann ein Carboxylester zu einer Carbonsäure mit Base hydrolysiert werden; eine Säure kann in ein Amid konvertiert werden; eine tert-Butoxycarbonylamino-Gruppe kann in ein Amin durch Behandlung mit Trifluoressigsäure konvertiert werden; eine Amino-Gruppe kann alkyliert oder acyliert werden), vorausgesetzt, daß das Verfahren, das ausgewählt wird, mit anderen funktionellen Gruppe in dem Molekül kompatibel ist (z. B. das Keton an c-3 in dem Pleuromutilin-Nucleus).

[0067] Funktionelle Gruppe-Transformationen sind auf dem Fachgebiet gut bekannt und werden zum Beispiel in Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Hrsg. A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn und C. W. Rees (Elsevier Science Ltd., Oxford, 1995), Comprehensive Organic Chemistry, Hrsg. D. Barton und W. D. Ollis (Pergamon Press, Oxford, 1979) und Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock (VCH Publishers Inc., New York, 1989) beschrieben.

[0068] Verbindungen der Formel (I), worin R^1 :



worin R^{15} und R^{17} sind, wie hier zuvor definiert wurde;

können bequem schrittchenweise hergestellt werden, wobei der Mutilin-Nucleus zuerst mit einem unsubstituierten Pyridinon, Pyridazinon oder Pyrazinon (R^{1A}) gekoppelt wird, um ein Zwischenprodukt zu ergeben, das dann nacheinander aminiert, acyliert (mit $R^{17}CO$) und schließlich, wenn es notwendig ist, N-methyliert wird, um die endgültigen Verbindungen zu ergeben, wobei solche Reaktionen unter konventionellen Bedingungen durchgeführt werden.

[0069] Verbindungen der Formeln (IIA) in denen R^{3A} und R^{4A} Wasserstoff sind, (IIB) und (IIC) können einfach gemäß den Verfahren, die in der Literatur beschrieben werden, zum Beispiel G. Schulz und H. Berner, Tetrahedron, 1984, 40, 905 und in WO 97/25309 und WO 98/05659 (SmithKline Beecham), hergestellt werden. Wo notwendig, und wie hier zuvor beschrieben wurde, kann die Verseifung des C-14-Esters in einem geeigneten Stadium durchgeführt werden.

[0070] Verbindungen der Formel (IIA), in denen R^{3A} Hydroxyl oder Fluor ist, können aus Pleuromutilin über eine Zwischenprodukt-2-diazo-Verbindung hergestellt werden, wobei die Herstellung davon durch G. Schulz und H. Berner in Tetrahedron, 1984, 40, 905 beschrieben wird. Wo notwendig, kann die Verseifung der C-14-Ester-Gruppe in einem geeigneten Stadium unter Verwendung von konventionellen Techniken, wie Natriumhydroxid oder Natriummethoxid in Methanol oder wäßriger Tetrahydrofuran-Lösung, durchgeführt werden.

[0071] Die Zwischenprodukt-2-Diazo-Verbindung kann mit einer Carbonsäure umgesetzt werden, um ein 2-Acyloxy-mutilin-Derivat zu ergeben. Geeignet ergibt die Reaktion mit Dichloressigsäure ein 2-Dichloracetoxy-mutilin-Derivat, das von Schutzgruppen befreit werden kann, wie oben beschrieben wurde, um das (2S)-2-Hydroxy-Derivat in einem geeigneten Stadium bereitzustellen.

[0072] Verbindungen der Formel (IIA), in denen R^{3A} Fluor ist, können durch die Umsetzung von 2-Diazo-mutilin mit einer Quelle von Wasserstofffluorid umgesetzt werden. Günstig ist die Wasserstofffluorid-Quelle ein Aminkomplex von Wasserstofffluorid, wie Wasserstofffluoridpyridin. Die Reaktion kann in einem wasserfreiem

Lösungsmittel (z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan), bei einer Temperatur von -15°C bis 25°C durchgeführt werden. Diese Reaktion ergibt (2S)-2-Fluor-Derivate. (2R)-2-Fluor-mutilin-Derivate, können durch Behandlung des (2S)-Isomers mit einer Base (z. B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Ethanol) hergestellt werden. Dies wird normalerweise eine Mischung aus (2S)- und (2R)-Isomeren hervorbringen, die unter Verwendung von konventionellen Techniken, wie Chromatographie und Kristallisierung, getrennt werden können.

[0073] Verbindungen der Formel (IIA), in denen R^5 Wasserstoff ist und R^6 Wasserstoff ist, können gemäß den Verfahren hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben werden, zum Beispiel durch Reduktion eines Mutilins mit Lithiumaluminiumhydrid, wie durch Birch et al., Tetrahedron, 1966, supp 8 (II), 359–387 beschrieben wird; oder durch Reduktion mit Lithium-tri-tert-butoxyaluminumhydrid in Dioxan, wie durch G. Schultz et al., Tetrahedron, 1984, 40, 905–917 beschrieben wird.

[0074] Verbindungen der Formel (IIA), in denen R^5 Wasserstoff ist und R^6 Wasserstoff ist, können gemäß den Verfahren hergestellt werden, die in der Literatur beschrieben werden, zum Beispiel durch Reduktion eines Mutilins mit Lithium und Methanol in flüssigem Ammoniak, wie durch Birch et al., Tetrahedron, 1966, supp 8 (II), 359–387 beschrieben wird.

[0075] Verbindungen der Formel (IIA), in denen R^5 und R^6 beide Wasserstoff sind, können gemäß dem Verfahren von G. Schultz et al., Tetrahedron, 1984, 40, 905–917 durch Reduktion mit Kaliumhydroxid und Hydrazin in Diethylenglykol unter Rückfluß hergestellt werden.

[0076] Säurechloride der Formel (III) und (IV) sind kommerziell erhältlich oder können einfach durch Anpassungsverfahren, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, für die Konversion von Carbonsäuren zu Säurechloriden hergestellt werden, zum Beispiel M. F. Ansell in The Chemistry of Acyl Halides, Hrsg. S. Patai, S. 35–68 (Interscience, London, 1972) und beinhalten zum Beispiel Oxalylchlorid in Dichlormethan-Lösung in der Gegenwart von N,N-Dimethylformamid.

[0077] Carboxylatsalze der Formel (V) sind kommerziell erhältlich oder können einfach aus der Carbonsäure durch Verfahren, die denjenigen mit Bewanderung auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, hergestellt werden.

[0078] Carbonsäuren können durch anpassende Verfahren, die auf dem Fachgebiet für die Herstellung solcher Säuren gut bekannt sind, hergestellt werden, z. B. Comprehensive Organic Chemistry, Bd. 2, Hrsg. I. O. Sutherland (Pergamon, Oxford, 1979).

[0079] Verbindungen der Formel (VI) können einfach durch Anpassen der Verfahren, die auf dem Fachgebiet für die Herstellung von Alkalimetallsalzen gut bekannt sind, hergestellt werden. Lithiumsalze können durch die Zugabe eines Alkylolithiums (z. B. n-Butyllithium) oder eines Lithiumamids (z. B. Lithiumhexamethyldisilazid) zu 4-Epimutilin in THF bei -78°C hergestellt werden. Natriumsalze können unter Verwendung von Natriumhydrid oder einem Natriumamid (z. B. Natriumhexamethyldisilazid) hergestellt werden und Kaliumsalze können unter Verwendung von Kalium-tert-butoxid hergestellt werden.

[0080] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können ein chirales Zentrum enthalten, und daher können die obigen Prozesse eine Mischung aus Diastereoisomeren hervorrufen. Ein einzelnes Diastereoisomer kann durch Trennung einer solchen Mischung aus Diastereoisomeren durch konventionelle Techniken, wie Chromatographie oder fraktionale Kristallisation, hergestellt werden.

[0081] Die Verbindungen dieser Erfindung können in kristalliner oder nicht-kristalliner Form vorliegen und, wenn sie kristallin sind, können sie optional hydriert oder solvatisiert sein. Wenn man es einigen der Verbindungen dieser Erfindung erlaubt, zu kristallisieren, oder aus organischen Lösungsmitteln rekristallisiert zu werden, kann das Lösungsmittel der Kristallisation in dem kristallinen Produkt vorliegen. Ähnlich können einige der Verbindungen dieser Erfindung kristallisiert oder aus Lösungsmitteln, die Wasser enthalten, rekristallisiert werden. In solchen Fällen kann das Hydratwasser in dem kristallinen Produkt vorliegen. Kristallisierungsverfahren werden im allgemeinen stöchiometrische Hydrate hervorrufen. Verbindungen, die variable Mengen an Wasser enthalten, können durch Verfahren wie Lyophilisierung hergestellt werden.

[0082] Die Verbindungen gemäß der Erfindung werden geeignet in im wesentlichen reiner Form bereitgestellt, zum Beispiel mindestens 50%ig rein, geeignet mindestens 60%ig rein, vorteilhaft mindestens 75%ig rein, vorteilhaft mindestens 85%ige rein, mehr vorzuziehen mindestens 95%ig rein, insbesondere mindestens 98%ig rein, wobei alle Prozentsätze als Gewicht/Gewicht berechnet sind. Ein unreine oder weniger reine Form einer

Verbindung gemäß der Erfindung kann zum Beispiel bei der Herstellung einer reineren Form derselben Verbindung oder einer verwandten Verbindung, die für die pharmazeutische Verwendung geeignet sind, verwendet werden.

[0083] Die vorliegende Erfindung beinhaltet auch pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der Erfindung. Salzbildung kann möglich sein, wenn einer der Substituenten eine saure oder basische Gruppe trägt. Salze können durch Salzaustausch auf konventionelle Weise hergestellt werden.

[0084] Säureadditionssalze können pharmazeutisch akzeptabel oder nicht pharmazeutisch akzeptabel sein. Im letzteren Fall können solche Salze für die Isolierung und Reinigung der Verbindung der Erfindung oder Zwischenprodukte dafür nützlich sein und sie werden darauffolgend zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz oder der freien Base umgewandelt.

[0085] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze weisen antimikrobielle Eigenschaften auf und sind daher nützlich bei der Therapie, insbesondere für die Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Tieren, insbesondere Säugern, einschließlich Menschen, insbesondere Menschen und domestizierten Tieren (einschließlich landwirtschaftlichen Nutztieren). Die Verbindungen können für die Behandlung von Infektionen verwendet werden, die zum Beispiel durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien und Mycoplasmen hervorgerufen werden, einschließlich zum Beispiel *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* sp., *Neisseria* sp., *Legionella* sp., *Chlamydia* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* und *Mycoplasma gallisepticum*.

[0086] Die Verbindungen der Formel (IA) und (IB) können auch bei einem Verfahren der Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Tieren, insbesondere bei Menschen und bei domestizierten Säugern nützlich sein, welches die Verabreichung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon oder einer Zusammensetzung gemäß der Erfindung an einen Patienten, bei dem ein Bedarf dafür besteht, umfaßt.

[0087] Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen eine gute Wirksamkeit gegen *Chlamydia pneumoniae*. Diese wurden mit Herzerkrankungen in Zusammenhang gebracht, insbesondere bei der Förderung vaskulärer Infektion (siehe zum Beispiel FR 2,771,008-A1, Hoechst Marion Roussel SA). Dementsprechend können Verbindungen der Formel (IA) und (IB) auch bei einem Verfahren zur Verhinderung von *C. pneumoniae*-induzierter Atherosklerose nützlich sein, wobei das Verfahren die Behandlung eines Patienten, bei dem ein Bedarf daran besteht, mit einer effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) umfaßt. Eine Verbindung der Formel (I) kann auch in Kombination mit einem anti-atherosklerotischen Wirkstoff verwendet werden, um die Inzidenz von Herzinfarkt und anderen kardialen Ereignissen zu reduzieren. Repräsentative Beispiele für anti-atherosklerotische Impfstoffe beinhalten die Klasse von Cholesterin-senkenden Verbindungen, die allgemein als "Statine" bezeichnet wird, zum Beispiel Atorvastatin (Lipitor, Warner Lambert), Pravastatin (Pravachol), Simvastatin (Lipovas, Merck) und Cerivastatin (Baycol, Bayer). Es wurde auch vorgeschlagen, daß *Chlamydia pneumoniae* zur Alzheimerschen Erkrankung beitragen könnte. Dementsprechend können Verbindung der Formel (IA) und (IB) auch nützlich bei einem Verfahren der Behandlung von Alzheimer-Erkrankung sein, wobei das Verfahren die Behandlung eines Patienten, bei dem ein Bedarf daran besteht, mit einer effektiven Menge einer Verbindung der Formel (I) umfaßt.

[0088] Die Erfindung stellt weiter die Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikamentes für die Verwendung bei der Behandlung von mikrobiellen Infektionen bereit.

[0089] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um Haut- und Weichteilinfektionen und Akne durch topische Anwendung zu behandeln. Dementsprechend stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikamentes bereit, das für die topische Verabreichung für die Verwendung bei der Behandlung von Haut- und Weichteilinfektionen und auch bei der Behandlung von Akne bei Menschen adaptiert ist.

[0090] Verbindungen der vorliegenden Erfindung können auch für die Eliminierung oder Reduktion von nasaler Trägerschaft von pathogenen Bakterien, wie *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* und *M. catarrhalis*, insbesondere der Kolonisierung des Nasopharynx durch solche Organismen, durch die Verabreichung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung daran verwendet werden. Dementsprechend stellt in einem weiteren

Aspekt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikamentes bereit, das für die Verabreichung an die Nasenhöhle für die Reduktion oder Eliminierung der nasalen Trägerschaft von pathogenen Organismen adaptiert ist. Vorzugsweise ist das Medikament für die gezielte Abgabe an den Nasopharynx, insbesondere den anterioren Nasopharynx, adaptiert.

[0091] Man glaubt, daß eine solche Reduktion oder Eliminierung der nasalen Trägerschaft nützlich bei der Prophylaxe von rezidivierender akuter bakterieller Sinusitis oder rezidivierender Otitis media bei Menschen ist, insbesondere bei der Reduktion der Anzahl von Episoden, die durch einen Patienten über einen gegebenen Zeitraum erlebt werden, oder bei der Steigerung der Zeitintervalle zwischen den Episoden. Dementsprechend stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikamentes bereit, das für die Verabreichung an die nasale Höhle für die Prophylaxe von rezidivierender akuter bakterieller Sinusitis oder rezidivierender Otitis media adaptiert ist.

[0092] Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch bei der Behandlung von chronischer Sinusitis nützlich. Dementsprechend stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon bei der Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von chronischer Sinusitis bereit.

[0093] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können geeignet an den Patienten in einer täglichen Dosierung von 1,0 bis 50 mg/kg Körpergewicht verabreicht werden. Für einen erwachsenen Menschen (ungefähr 70 kg Körpergewicht) können von 50 bis 3000 mg, zum Beispiel ungefähr 1500 mg, einer Verbindung gemäß der Erfindung täglich verabreicht werden. Geeignet liegt die Dosierung für erwachsene Menschen bei 5 bis 20 mg/kg pro Tag. Höhere oder niedrigere Dosierungen können jedoch in Übereinstimmung mit der normalen klinischen Praxis verwendet werden.

[0094] Um das Risiko der Förderung der Entwicklung von resistenten Organismen während der Prophylaxe von rezidivierender Otitis media oder rezidivierender akuter bakterieller Sinusitis zu vermindern, wird es bevorzugt, das Medikament eher auf einer intermittierenden als auf einer kontinuierlichen Basis zu verabreichen. Bei einem geeigneten intermittierenden Behandlungsregime für die Prophylaxe von rezidivierender Otitis media oder rezidivierender Sinusitis wird die Medikamentensubstanz auf einer täglichen Basis für eine kleine Anzahl von Tagen, zum Beispiel von 2 bis 10, geeignet 3 bis 8, mehr geeignet ungefähr 5 Tagen, verabreicht, wobei die Verabreichung dann nach einem Intervall, zum Beispiel auf einer monatlichen Basis über einen Zeitraum von Monaten, zum Beispiel bis zu 6 Monaten, wiederholt wird. Weniger bevorzugt kann die Medikamentensubstanz auf einer kontinuierlichen, täglichen Basis über einen längeren Zeitraum, zum Beispiel mehrere Monate, verabreicht werden. Für die Prophylaxe von rezidivierender Otitis media oder rezidivierender Sinusitis wird die Medikamentensubstanz geeignet ein- oder zweimal pro Tag verabreicht. Passenderweise wird die Medikamentensubstanz während der Wintermonate verabreicht, wenn bakterielle Infektionen, wie rezidivierende Otitis media und rezidivierende Sinusitis dazu tendieren, prävalenter zu sein. Die Medikamentensubstanz kann in einer Dosierung von 0,05 bis 1,00 mg, typischerweise ungefähr 0,1 bis 0,2 mg, in jedes Nasenloch, ein- oder zweimal pro Tag verabreicht werden.

[0095] Allgemeiner können die Verbindungen und Zusammensetzungen gemäß der Erfindung für die Verabreichung auf jedem bequemen Weg für die Verwendung in Human- oder Veterinärmedizin, analog zu anderen Antibiotika, formuliert sein.

[0096] Demgemäß stellt in einem weiteren Aspekt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung bereit, umfassend eine Verbindung der Erfindung oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Arzneiträgerstoff.

[0097] Die Verbindungen und Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können für die Verabreichung auf jedem Weg, zum Beispiel oral, topisch oder parenteral, formuliert sein. Die Zusammensetzungen können zum Beispiel in der Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Pastillen, Cremes, Sirups, Sprays oder Flüssigpräparaten, zum Beispiel Lösungen oder Suspensionen, die für die orale Verwendung oder in steriler Form für die parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion formuliert sein können, hergestellt werden.

[0098] Tabletten und Kapseln für die orale Verabreichung können in Einheitsdosisformen vorliegen und können konventionelle Arzneiträger beinhalten, einschließlich zum Beispiel Bindemitteln, zum Beispiel Sirup, Akazie, Gelatine, Sorbitol, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon; Füllstoffe, zum Beispiel Lactose, Zucker, Maisstärke,

Calciumphosphat, Sorbitol oder Glycin; Weichmacher für die Tablettenformung, zum Beispiel Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol oder Silicat Zerfallsmittel, zum Beispiel Kartoffelstärke; und pharmazeutisch akzeptable Benetzungsmittel, zum Beispiel Natriumlaurylsulfat. Die Tabletten können gemäß den Verfahren, die in der normalen pharmazeutischen Praxis gut bekannt sind, beschichtet werden.

[0099] Orale Flüssigpräparate können in der Form von zum Beispiel wäßrigen oder öligen Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirups oder Elixieren vorliegen oder sie können als ein Trockenprodukt für die Wiederherstellung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung vorgelegt werden. Solche Flüssigpräparate können konventionelle Zusatzstoffe enthalten, einschließlich zum Beispiel Suspensionsmittel, zum Beispiel Sorbitol, Methylcellulose, Glucosesirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearat-Gel oder hydrierte eßbare Fette; Emulgatoren, zum Beispiel Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Akazie; nicht-wäßrige Träger (die eßbare Öle beinhalten können), zum Beispiel Mandelöl, ölige Ester (zum Beispiel Glycerin), Propylenglykol oder Ethylalkohol; Konservierungsmittel, zum Beispiel Propyl-p-hydroxybenzoat oder Sorbinsäure, und, wenn erwünscht, konventionelle Aroma- und Farbstoffe.

[0100] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung, die für die topische Verabreichung gedacht sind, können zum Beispiel in der Form von Salben, Cremes, Lotionen, Augensalben, Augentropfen, Ohrentropfen, Nasentropfen, Nasensprays, imprägnierten Verbänden und Aerosolen vorliegen und sie können geeignete konventionelle Zusatzstoffe enthalten, einschließlich zum Beispiel Konservierungsmitteln, Lösungsmitteln, um das Medikamenteneindringen zu unterstützen, und Emollientien bei Salben und Cremes. Solche topischen Formulierungen können auch kompatible konventionelle Träger enthalten, zum Beispiel Creme- oder Salbenbasen, Ethanol oder Oleylalkohol für Lotionen und wäßrige Basen für Sprays. Solche Träger können von ungefähr 1 Gew.-% bis ungefähr 98 Gew.-% der Formulierung ausmachen; häufiger werden sie bis zu ungefähr 80 Gew.-% der Formulierung ausmachen.

[0101] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung, die für die topische Verabreichung gedacht sind, können zusätzlich zu den obigen auch einen steroidalen antientzündlichen Wirkstoff enthalten; zum Beispiel Betamethason.

[0102] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können als Suppositorien formuliert sein, die konventionelle Suppositoriumsbasen enthalten, zum Beispiel Kakaobutter oder andere Glyceride.

[0103] Zusammensetzungen gemäß der Erfindung, die für die parenterale Verabreichung gedacht sind, können bequemerweise in flüssigen Einheitsdosierungsformen vorliegen, die unter Verwendung der Verbindung und eines sterilen Trägers hergestellt werden, wobei Wasser bevorzugt wird. Die Verbindung kann, abhängig von dem verwendeten Träger und der verwendeten Konzentration, in dem Träger entweder suspendiert oder aufgelöst sein. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser zur Injektion aufgelöst und filtersterilisiert sein, bevor sie in eine geeignete Phiole oder Ampulle gefüllt wird, die dann versiegelt wird. Vorteilhaft können konventionelle Zusatzstoffe, einschließlich zum Beispiel Lokalanästhetika, Konservierungsmittel und Puffer, in dem Träger aufgelöst sein. Um die Stabilität der Lösung zu steigern, kann die Zusammensetzung gefroren werden, nachdem sie in die Phiole gefüllt wurde, und das Wasser unter Vakuum entfernt werden; das resultierende trockene lyophilisierte Pulver kann dann in der Phiole versiegelt werden und eine begleitende Phiole mit Wasser zur Injektion kann bereitgestellt werden, um die Flüssigkeit vor der Verwendung wieder herzustellen. Parenterale Suspensionen können im wesentlichen auf die gleiche Weise hergestellt werden, außer daß die Verbindung in dem Träger suspendiert anstelle von aufgelöst ist und die Sterilisierung kann nicht durch Filtration erreicht werden. Die Verbindung kann statt dessen durch Aussetzung gegenüber Ethylenoxid bevor sie in dem sterilen Träger suspendiert wird, sterilisiert werden. Vorteilhaft ist ein Tensid oder Benetzungsmittel in solche Suspensionen mit eingeschlossen, um die einheitliche Verteilung der Verbindung zu erleichtern.

[0104] Eine Verbindung oder Zusammensetzung gemäß der Erfindung wird geeignet an den Patienten in einer antimikrobiell wirksamen Menge verabreicht.

[0105] Eine Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann geeignet von 0,001 Gew.-%, vorzugsweise (für andere als Spray-Zusammensetzungen) von 10 bis 60 Gew.-%, einer Verbindung gemäß der Erfindung (basierend auf dem Gesamtgewicht der Zusammensetzung), abhängig von dem Verabreichungsverfahren, enthalten.

[0106] Wenn die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung in Einheitsdosierungsformen vorgelegt werden, zum Beispiel einer Tablette, kann jede Einheitsdosis geeignet von 25 bis 1000 mg, vorzugsweise von 50 bis 500 mg, einer Verbindung gemäß der Erfindung umfassen.

[0107] Repräsentative Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beinhalten diejenigen, die für die intranasale Verabreichung adaptiert sind, insbesondere diejenigen, die den Nasopharynx erreichen werden. Solche Zusammensetzungen sind vorzugsweise für die gezielte Abgabe an und Verbleiben in dem Nasopharynx adaptiert. Die Bezeichnung "gezielte Abgabe" wird verwendet, um zu bedeuten, daß die Zusammensetzung lieber an den Nasopharynx abgegeben wird anstatt in den Nasenlöchern zu verbleiben. Der Begriff "verbleiben" innerhalb des Nasopharynx wird verwendet, um zu bedeuten, daß die Zusammensetzung, nachdem sie einmal an den Nasopharynx abgegeben wurde, innerhalb des Nasopharynx über einen Verlauf von mehreren Stunden verbleibt, anstatt daß sie mehr oder weniger sofort gewaschen wird. Bevorzugte Zusammensetzungen beinhalten Spray-Zusammensetzungen und Cremes. Repräsentative Spray-Zusammensetzungen beinhalten wäßrigen Zusammensetzungen, wie auch ölige Zusammensetzungen, die amphiphile Wirkstoffe enthalten, so daß die Zusammensetzung ihre Viskosität steigert, wenn sie in Kontakt mit Feuchtigkeit tritt. Cremes können auch verwendet werden, insbesondere Cremes mit einer Rheologie, die es der Creme ermöglicht, sich einfach in dem Nasopharynx zu verteilen.

[0108] Bevorzugte wäßrige Spray-Zusammensetzungen beinhalten, zusätzlich zu Wasser, weitere Arzneiträgerstoffe, einschließlich Tonizitätsmodifizierer, wie ein Salz, zum Beispiel Natriumchlorid; Konservierungsmittel, wie Benzalkoniumsalz; ein Tensid, wie ein nicht-ionisches Tensid, zum Beispiel ein Polysorbat; und einen Puffer, wie Natriumdihydrogenphosphat; vorwiegend in niedrigen Spiegeln, typischerweise weniger als 1%. Der pH der Zusammensetzung kann für die optimale Stabilität der Medikamentensubstanz während der Lagerung auch eingestellt sein. Für Verbindungen der vorliegenden Erfindung ist ein pH in dem Bereich von 5 bis 6, vorzugsweise ungefähr 5,3 bis 5,8, typischerweise ungefähr 5,5, optimal.

[0109] Repräsentative ölige Spray- und Cremezusammensetzungen werden in WO 98/14189 (SmithKline Beecham) beschrieben. Repräsentative wäßrige Sprays werden in der internationalen Anmeldung Nr. PCT/GB98/03211 (SmithKline Beecham) beschrieben.

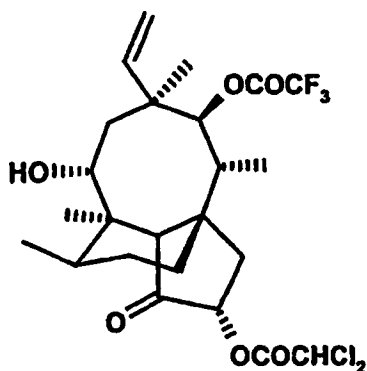
[0110] Geeigneterweise liegt die Medikamentensubstanz in Zusammensetzungen für die nasale Abgabe zwischen 0,001 und 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,005 und 3 Gew.-% der Zusammensetzung vor. Geeignete Mengen beinhalten 0,5 Gew.-% und 1 Gew.-% der Zusammensetzung (für ölige Zusammensetzungen und Cremes) und von 0,01 bis 0,2% (wäßrige Zusammensetzungen).

[0111] Spray-Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können an die Nasenhöhle durch Spraygeräte, die auf dem Fachgebiet für Nasensprays gut bekannt sind, zum Beispiel eine Druckluftpumpe, abgegeben werden. Bevorzugte Geräte beinhalten diejenigen, die abgemessen sind, um ein Einheitsvolumen der Zusammensetzung bereitzustellen, vorzugsweise ungefähr 100 µl, und die optional für die nasale Verabreichung durch Zugabe einer modifizierten Düse adaptiert sind.

[0112] Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht.

Beispiele

Herstellung 1: (2S)-Dichloracetoxymethyl-11-O-trifluoracetylmutilin



(a) Formylierte Derivate von Mutilin – Die Reaktion wurde ähnlich zu derjenigen ausgeführt, die durch A. J. Birch, C. W. Holzappel und R. W. Rickard (Tet (Suppl) 1996, 8, Teil III, 359) beschrieben wird. Mutilin (6 g) in Toluol (330 ml) und Methylformiat (100 ml) wurden mit Natriummethoxid (3 g) behandelt und unter Argon für 8 Stunden gerührt. Es wurde Eiswasser (100 ml) zugegeben, gefolgt von 2N HCl (220 ml). Die Mischung

wurde geschüttelt und getrennt und das Wäßrige mit Ether extrahiert. Die verbundenen organischen Stoffe wurden getrocknet und verdampft und der Rest chromatographiert, Elution mit Ethylacetat/Hexan-Mischungen. Zuerst eluiert wurde 2-Hydroxymethylenmutilin-11,14-diformiat (2,33 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) inter alia: 5,02 (1H, d), 5,77 (1H, d), 6,94 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,10 (1H, s).

Als zweites eluiert wurde 2-Hydroxymethylenmutilin-11-formiat (3,0 g):

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) inter alia: 4,40 (1H, d), 5,11 (1H, d), 7,06 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J_{0,8\text{Hz}}$),.

Als drittes eluiert wurde eine Mischung (2:1) aus 2-Hydroxymethylenmutilin-14-formiat und 2-Hydroxymethylenmutilin (1,8 g).

(b) 2-Hydroxymethylenmutilin – Eine Mischung aus 2-Hydroxymethylenmutilin-11,14-diformiat (2,33 g) und [2-Hydroxymethylenmutilin-14-formiat + 2-Hydroxymethylenmutilin] (1,8 g) wurde in Ethanol (30 ml) aufgelöst und mit 0,5M KOH in Ethanol (60 ml) behandelt. Nach 1 Stunde wurde die Lösung mit Ethylacetat (200 ml) verdünnt, mit 2M HCl (120 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft, um 2-Hydroxymethylenmutilin als einen Schaum (3,6 g) bereitzustellen;

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) inter alia: 3,45 (1H, d), 4,37 (1H, d), 6,97 (1H, s).

(c) 2-Diazomutidin – Eine Lösung aus 2-Hydroxymethylenmutilin (3,6 g) in Dichlormethan wurde auf -10°C unter Argon abgekühlt, mit Triethylamin (4,6 ml) und Tosylazid (3,55 g) behandelt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 6 Stunden wurde die Lösung mit 0,5M HCl (150 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Das 2-Diazomutidin wurde als gelbe Kristall (1,7 g) aus Ethylacetat/Hexan erhalten; IR (CHCl_3) 3634, 2082 und 1670 cm^{-1} .

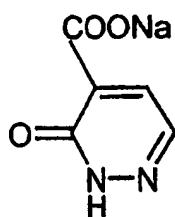
(d) (2S)-2-Dichloracetoxymutidin – Eine Lösung aus 2-Diazomutidin (1,7 g) in Dichlormethan (40 ml) wurde eisgekühlt und tröpfchenweise mit Dichloressigsäure (0,5 ml) behandelt. Das Bad wurde entfernt und nach 30 Minuten war die Lösung farblos. Sie wurde mit wäßrigem NaHCO_3 (50 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie, Elution mit 1:3 Ethylacetat/Hexan, ergab die Titelverbindung als das weniger polare von 2 Hauptprodukten (weißer Schaum, 1,6 g):

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) inter alia: 3,33 (1H, t, $J_{5,8\text{Hz}}$), 4,33 (1H, d, $J_{7\text{Hz}}$), 5,04 (1H, t, $J_{9\text{Hz}}$), 5,2-5,4 (2H, m), 5,96 (1H, s), 6,14 (1H, dd, $J_{17,5}$ und $10,5\text{Hz}$).

(e) (2S)-2-Dichloracetoxymutidin-11-O-trifluoracetylmutilin – (2S)-2-Dichloracetoxymutidin (5,8 g, 0,012 mol) in trockenem Tetrahydrofuran (120 ml) wurde mit Trifluoracetylimidazol (1,54 ml, 0,0135 mol) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Es wurde Ethylacetat (200 ml) zu der Mischung zugegeben, die dann mit verdünnter Natriumchlorid-Lösung ($2 \times 200\text{ ml}$) gewaschen wurde. Die organische Schicht wurde getrennt, getrocknet (Na_2SO_4), filtriert und zur Trockene verdampft. Chromatographie auf Silicagel, Elution mit Ethylacetat/Hexan (9:1), ergab die Titelverbindung 4,98 g (71%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) inter alia: 0,85 (3H, d, $J_{7\text{Hz}}$), 0,95 (3H, d, $J_{7\text{Hz}}$), 1,05 (3H, s), 1,39 (3H, s), 4,29 (1H, t, $J_{7\text{Hz}}$), 4,86 (1H, d, $J_{7\text{Hz}}$), 5,08 (1H, t, $J_{9\text{Hz}}$), 5,99 (1H, s).

Herstellung 2: Natrium-3-pyridazinol-4-carboxylat



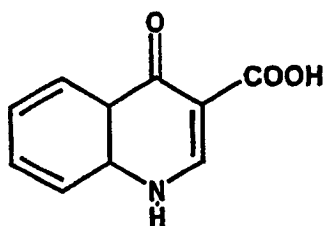
(a) Ethyl-3-pyridazinol-4-carboxylat – Eine Lösung aus 6-Chlor-3-pyridazinol-4-carboxylat (1,01 g) (T. Kuraishi, Chem. Pharm. Bull. (1957) 587–589) in Ethanol (40 ml) wurde mit 35% wäßrigem Ammoniak (0,317 ml) und 10% Pd/C (200 mg) behandelt und unter Wasserstoff bei atmosphärischem Druck für 45 Minuten gerührt. Die Mischung wurde durch Kieselgur gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rest wurde in Chloroform (20 ml) aufgenommen und der Feststoff abgefiltert. Das Filtrat wurde chromatographiert, Elution mit EtOAc/Hexan, um die Titelverbindung (0,55 g) als einen weißen Feststoff zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 169 (MH^+ , 100%).

(b) Natrium-3-pyridazinol-4-carboxylat – Eine Lösung aus Ethyl-3-pyridazinol-4-carboxylat (0,52 g) in Dioxan (15 ml) wurde mit 2N wäßrigem NaOH (1,7 ml) behandelt, für 1 1/2 Stunden gerührt, mit weiteren 0,7 ml 2N NaOH-Lösung behandelt und für 2 Stunden stengelassen. Die Lösung wurde zur Trockene verdampft und der resultierende weiße Feststoff unter Vakuum in der Gegenwart von P_2O_5 getrocknet.

NMR δ (D_2O): 7,22 (1H, d, $J_{6,8\text{Hz}}$), 8,09 (1H, d, $J_{6,8\text{Hz}}$).

Herstellung 3: 4-Chinolon-3-carbonsäure



[0113] Eine Suspension aus Ethyl-4-chinolon-3-carboxylat (900 mg) (Maybridge Chemical Co., Ltd.) in Dioxan (6 ml)/Wasser (6 ml) wurde mit 40 NaOH-Lösung (8 ml) behandelt und für 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit konzentrierter HCl auf pH 2 angesäuert und der Feststoff abgefiltert und unter Vakuum in der Gegenwart von P_2O_5 getrocknet, um die Titelverbindung (785 mg) bereitzustellen. MS (–ve-Ion chemische Ionisation) m/z 188 ($[M-H]^-$, 100%).

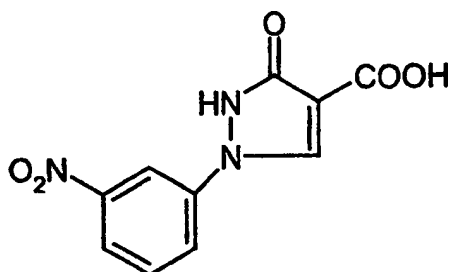
Herstellung 4: BOC-Derivate von 2-Amino-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäure

(a) BOC-Derivate von Ethyl-2-amino-4-hydroxypyrimidin-5-carboxylat – Eine Mischung aus Ethyl-2-amino-4-hydroxypyrimidin-5-carboxylat (1,83 g), Et_3N (1,39 ml), 4-Dimethylaminopyridin (100 mg) und Di-*t*-butylcarbonat (8,6 g) in Dichlormethan (30 ml) wurde über Nacht gerührt, auf eine Säule aufgebracht und mit Ethylacetat/Hexan eluiert. Das ölige Produkt (1,8 g) war eine Mischung aus BOC-Derivaten.

(b) BOC-Derivate von 2-Amino-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäure Das Produkt aus Schritt (a) in Dioxan (20 ml)/Wasser (5 ml) wurde mit 2N NaOH-Lösung (5 ml) behandelt und über Nacht gerührt. EtOAc (40 ml) und eine wäßrige Lösung aus Zitronensäure (3 g in 20 ml) wurde zugegeben, die Schichten geschüttelt und getrennt. Der organische Stoff wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Titelmischung als einen weißen Feststoff bereitzustellen.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 354 ($[M-H]^-$ für Bis-BOC-Derivat, 100%).

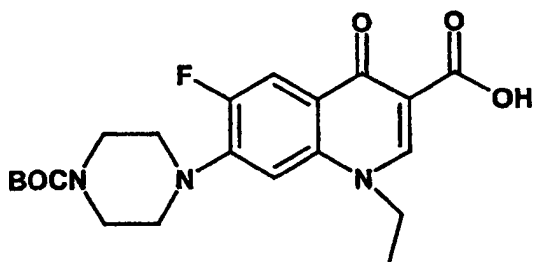
Herstellung 5: 1-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-carbonsäure



[0114] 1-(3-Nitrophenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-carbonsäuremethylester (1,43 g, 0,005 mol) (A. W. Taylor et al., Tetrahedron, 1987, 43 (3), 607–616) in 1,4-Dioxan (100 ml) und Wasser (100 ml) wurde mit Natriumhydroxid (2 g, 0,05 mol) behandelt und unter Rückfluß für 6 Stunden erhitzt. Man ließ die Mischung abkühlen, dann wurde sie auf ein kleines Volumen in-vacuo konzentriert und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Der resultierende Feststoff wurde abgefiltert und in-vacuo getrocknet, um die Titelverbindung als einen gebrochen-weißen Feststoff zu ergeben (0,78 g, 60%).

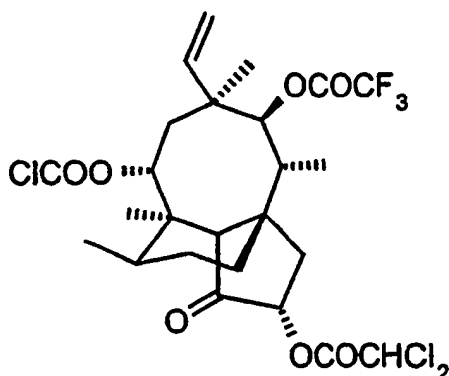
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 248 ($[M-H]^-$, 25%), 276 (100%).

Herstellung 6: 7-(4-tert-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure



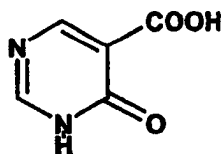
[0115] 7-(1-Piperazinyl)-1-ethyl-6-fluor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure (2,0 g) in Tetrahydrofuran/Wasser 1:1 (200 ml) wurde mit 2,0 Natriumhydroxid (3,5 ml) behandelt, gefolgt von Di-tert-butylcarbonat (1,5 g) und bei Umgebungstemperatur für 18 h gerührt. Das Tetrahydrofuran wurde in-vacuo entfernt und die Mischung mit Zitronensäure angesäuert. Das resultierende Präzipitat wurde abfiltriert und in-vacuo getrocknet, um die Titelverbindung (2,6 g) zu ergeben.
MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 420 (MH⁺, 20%), 276 (100%).

Herstellung 7: 14-O-Chlorcarbonyl-(2S)-2-dichloracetox-11-O-trifluoracetylmutilin



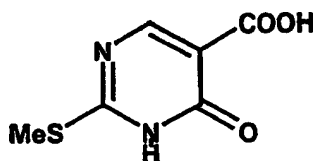
[0116] Eine Lösung aus (2S)-2-Dichloracetox-11-O-trifluoracetylmutilin (542 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit Pyridin (0,08 ml) und Triphosgen (296 mg) behandelt und drei Stunden gerührt. Es wurde EtOAc (30 ml) zugegeben, die Lösung wurde mit Wasser (2 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

Herstellung 8: 3,4-Dihydro-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure



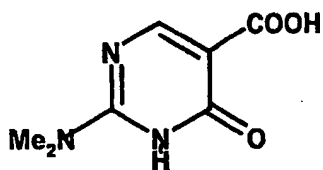
[0117] Ethyl-3,4-dihydro-4-oxypyrimidin-5-carboxylat (K. R. Huffman, F. C. Schaefer und G. A. Peters, J. Org. Chem. (1962) 27, 551–8) (1,68 g) wurde in 1N NaOH (23 ml) aufgelöst und bei 60°C über Nacht erhitzt. Nach der Abkühlung in Eis wurde die Lösung auf pH 2 mit 2N HCl angesäuert, für 5 min gerührt und der Feststoff abgefiltert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (1,25 g) zu ergeben.

Herstellung 9: 3,4-Dihydro-2-methylthio-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure



[0118] Eine Lösung aus Ethyl-3,4-dihydro-2-methylthio-4-oxypyrimidin-5-carboxylat (C. W. Todd, J. H. Fletcher und D. S. Tarbell, J. Am. Chem. Soc. (1943), 65, 350–4) (1,95 g) in Dioxan (15 ml) wurde mit wässrigem NaOH (0,73 g in 15 ml) behandelt und bei 85°C über Nacht erhitzt. Nach der Abkühlung wurde die Lösung mit 2N HCl auf pH 3 angesäuert und der weiße Feststoff abgefiltert und unter Vakuum getrocknet, um die Titelverbindung (1,03 g) zu ergeben.
MS (–ve-Ion chemische Ionisation) m/z 185 ([M-H][–], 70%), 141 (100%).

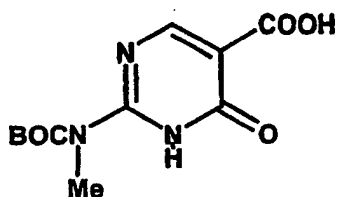
Herstellung 10: 3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure



[0119] Ethyl-3,4-dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carboxylat (P. Dostert, T. Imbert, J. F. Ancher, M. Langlois, B. Bucher und G. Mocquet, Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. (1982), 17, 437–44) (0,64 g) wurde mit NaOH (304 mg) in Wasser (16 ml) für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert, der Feststoff abgefiltert und unter Vakuum bei 75°C getrocknet, um die Titelverbindung (0,52 g) zu ergeben.

MS (–ve-Ion chemische Ionisation) m/z 182 ([M-H][–], 100%).

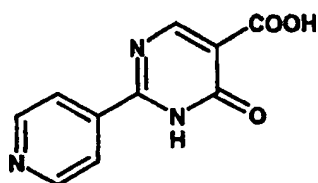
Herstellung 11: 3,4-Dihydro-2-(N-BOC-N-methylamino)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure



[0120] Ethyl-3,4-dihydro-2-methylamino-4-oxypyrimidin-5-carboxylat (P. Dostert et al., Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. (1982), 17, 437–44) (0,67 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Et₃N (0,472 ml), DMAP (katalytisch) und Di-t-butyldicarbonat (2,15 g) behandelt. Nach dem Stehenlassen über Nacht wurde die Lösung zu einer Silica-Säule zugegeben und 15% EtOAc/Hexan eluiert, um als Hauptprodukt eine Bis-BOC-Verbindung (0,47 g) zu erhalten. Eine Lösung von dieser in Dioxan (5 ml)/Wasser (2 ml) wurde mit 2N NaOH (3 ml) behandelt und über Nacht gerührt. Ein Überschuß Zitronensäure wurde zugegeben und die Mischung mit EtOAc (10 ml) extrahiert. Der organische Stoff wurde mit Wasser (10 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,318 g) zurückzulassen.

MS (–ve-Ion chemische Ionisation) m/z 218 ([M-H][–], 100%).

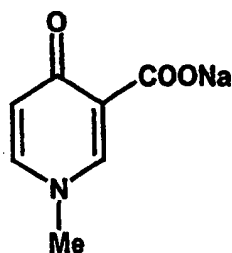
Herstellung 12: 3,4-Dihydro-4-oxo-2-(4-pyridyl)pyrimidin-5-carbonsäure



[0121] Ethyl-3,4-dihydro-4-oxo-2-(4-pyridyl)pyrimidin-5-carboxylat (M. Palanki, Bioorg. and Med. Chem. Lett. (2000), 10, 1645–8) wurde durch das Verfahren der Herstellung 11 (63%) hydrolysiert.

NMR δ (CD₃OD): 8,27 (2H, d, J7Hz), 8,68 (2H, d, J7Hz), 8,91 (1H, s).

Herstellung 13: Natrium-1-methyl-4-pyridon-3-carboxylat

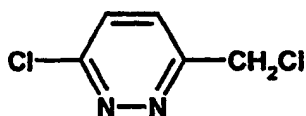


(a) Ethyl-1-methyl-4-pyridon-3-carboxylat-Ethyl-4-pyridon-3-carboxylat (M. Balogh et al., H. Het. Chem. (1980), 17(1), 359–368) in DMF (15 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (2,07 g) und Todmethan (0,625 ml) be-

handelt und über Nacht gerührt. Nach der Filtration wurde die Lösung verdampft und der Rest chromatographiert (Eluent EtOH), um die Titelverbindung (1,2 g) zu ergeben.

(b) Natrium-1-methyl-4-pyridon-3-carboxylat – Erhalten durch das Verfahren aus Herstellung 2, Schritt (b). MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 154 (MH⁺, 25%), 110 (100%).

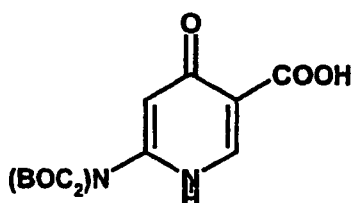
Herstellung 14: 6-Chlor-3-chlormethylpyridazin



[0122] Eine Lösung aus 3-Chlor-6-methylpyridazin (3 g), Benzoylperoxid (150 mg) und N-Chlorsuccinimid (3,12 g) in CCl₄ (30 ml) wurde für 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, gefiltert und verdampft. Die Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (1,67 g).

NMR δ (CDCl₃): 4,87 (2H, s), 7,58 (1H, d), 7,71 (1H, d).

Herstellung 15: (2-(Bis-t-butoxycarbonylamino)-4-pyridon-5-carbonsäure



(a) Methyl-7-methoxy-tetrazolo[1,5-a]pyridin-6-carboxylat – Eine Lösung aus Methyl-6-chlor-4-methoxynicotinat (G. Lhommet und P. Maitte, C. R. Acad. Sci. Paris, Series C (1972), 275(21), 1317–18, analog hergestellt) (4,52 g) in DMF (100 ml) wurde mit Natriumazid (2,92 g) behandelt und bei 90°C über Nacht erhitzt. Nach der Verdampfung wurde der Rest in CHCl₃ aufgenommen, gefiltert und das Filtrat chromatographiert (EtOAc/Hexan 1:1), um die Titelverbindung (2,31 g) zu ergeben.

MS (+v-Ion chemische Ionisation) m/z 209 (MH⁺ 100%).

(b) Methyl-6-amino-4-methoxynicotinat – Das Material aus Schritt (a) (350 mg) mit Triphenylphosphin (490 mg) in Chlorbenzol (5 ml) wurde auf 135°C für 1,5 Stunden erhitzt und verdampft. Der Rest wurde in HOAc (8 ml)/Wasser (2 ml) aufgelöst, bei 100°C für 30 min erhitzt und die Lösung verdampft. Chromatographie (EtOAc) ergab die Titelverbindung (306 mg).

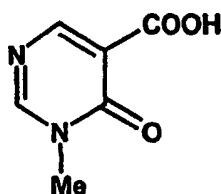
(c) Methyl-2-amino-4-pyridon-5-carboxylat – Das Material aus Schritt (b) in konzentrierter HI wurde auf 85°C für 48 Stunden erhitzt und zur Trockene verdampft. Der Rest in Methanol (10 ml) wurde mit konzentrierter H₂SO₄ (0,3 ml) behandelt, über Nacht unter Rückfluß erhitzt und auf ein niedriges Volumen verdampft. Der Rest wurde mit einem Überschuß wäßrigem NaHCO₃ behandelt und mehrere Male mit Chloroform extrahiert. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (220 mg) zu ergeben.

MS (–ve-Ion chemische Ionisation) m/z 167 ([M-H][–], 100%).

(d) 2-(Bis-t-butoxycarbonylamino)-4-pyridon-5-carbonsäure – Material aus Schritt (c) wurde durch das Verfahren der Herstellung 4 in die Titelverbindung (366 mg) umgewandelt.

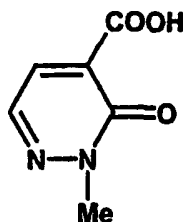
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 353 ([M-H][–], 70%), 179 (100%).

Herstellung 16: 3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure



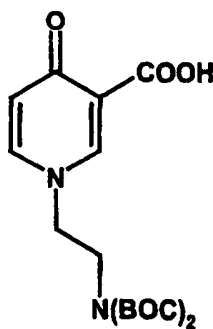
[0123] Ethyl-3,4-dihydro-4-oxopyrimidin-5-carboxylat wurde durch das Verfahren aus Herstellung 13, Schritt (a) methyliert und durch das Verfahren aus Herstellung 2, Schritt (b) hydrolysiert. Die wäßrige Lösung wurde mit 2N HCl auf pH 2 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mehrere Male mit CHCl_3 extrahiert. Die organische Lösung wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (60%) zu ergeben.
MS (-ve-Ion, chemische Ionisation) m/z 153 ($[\text{M-H}]^-$, 20%), 109 (100%).

Herstellung 17: 1,6-Dihydro-1-methyl-6-oxopyridazin-5-carbonsäure



[0124] Hergestellt durch das Verfahren aus Herstellung 16 aus Ethyl-3-pyridazinol-4-carboxylat (gesamt 74%).
NMR δ (CDCl_3): 3,97 (3H, s), 8,13 (1H, d, J6,3Hz), 8,19 (1H, d, J6,3Hz), 13,8 (1H, breit).

Herstellung 18: 1-(2-Bis-t-butoxycarbonylaminoethyl)-4-pyridon-3-carbonsäure



(a) Ethyl-1-(2-acetoxyethyl)-4-pyridon-3-carboxylat – Eine Mischung aus Ethyl-4-pyridon-3-carboxylat (1,8 g), R_2CO_3 (2,5 g), 2-Bromethylacetat (1,49 ml) und DMF (36 ml) wurde bei 50°C über Nacht erhitzt, verdampft und der Rest in Ethanol aufgenommen und gefiltert. Nach der Verdampfung des Filtrates wurde das Rohprodukt chromatographiert (EtOAc/EtOH 1:1), um die Titelverbindung (1,66 g) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 254 (MH^+ , 100%).

(b) Ethyl-1-(2-hydroxyethyl)-4-pyridon-3-carboxylat – Material aus Schritt (a) (1,64 g) in Ethanol (30 ml) wurde für 5 Stunden mit einer katalytischen Menge von NaOEt erhalten, auf ein niedriges Volumen verdampft, zu einer Silicasäule zugegeben und mit Ethanol eluiert, um die Titelverbindung (1,2 g) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 212 (MH^+ , 100%).

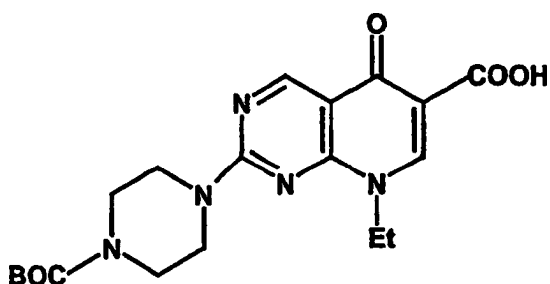
(c) Ethyl-1-(2-bis-t-butoxycarbonylaminoethyl)-4-pyridon-3-carboxylat – Material aus Schritt (b) (211 mg), Triphenylphosphin (394 mg) und $(\text{BOC})_2\text{NH}$ (326 mg) in THF (5 ml) wurden mit Diethylazodicarboxylat (0,246 ml) behandelt, 30 min gerührt und die Lösung verdampft. Der Rest wurde chromatographiert (EtOH/EtOAc), um die Titelverbindung (153 mg) zu ergeben.

MS (+ve-Ion, chemische Ionisation) m/z 411 (MH^+ , 100%).

(d) 1-(2-Bis-t-butoxycarbonylaminoethyl)-4-pyridon-3-carbonsäure – Material aus Schritt (c) wurde durch das Verfahren der Herstellung 4 Schritt (b) hydrolysiert, um die Titelverbindung (86%) zu ergeben.

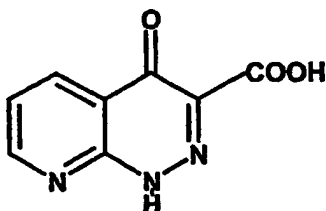
MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 381 ($[\text{M-H}]^-$, 10%), 138 (100%).

Herstellung 19: 7-(4-(4-Butyloxycarbonyl)piperazin-1-yl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-6,8-diazachinolin-3-carbonsäure



[0125] 7-(1-Piperazinyl)-1-ethyl-4-oxo-1,4-dihydro-6,8-diazachinolin-3-carbonsäure (607 mg) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Triethylamin (405 mg) und Di-tert-butyldicarbonat (873 mg) erhitzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt, dann in vacuo konzentriert. Das Produkt wurde durch Filtration gesammelt, mit Hexan gewaschen und in vacuo getrocknet, um einen weißen Feststoff (682 mg) zu ergeben. MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 402 ($[M-H]^-$, 100%).

Herstellung 20: 4-Oxo-1,4-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-3-carbonsäure



(a) 3-(2-Chlorpyridin-3-yl)-2-diazo-3-oxopropionsäureethylester – 2-Chlornicotinoylchlorid (10 g) und Ethyldiazoacetat (19,4 g) wurden zusammen bei 55°C für 3 Stunden erhitzt, dann bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden stehengelassen. Die Mischung wurde in vacuo konzentriert und der Rest auf Silicagel chromatographiert, Elution mit 30–50% Ethylacetat in Hexan. Dies ergab die Titelverbindung (9,08 g, 63%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1,15 (3H, t), 4,15 (1H, q), 7,25 (1H, t), 7,58 (1H, dd), 8,48 (1H, dd).

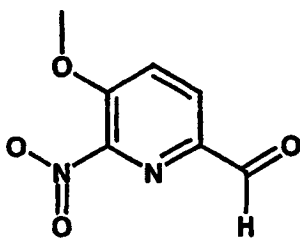
(b) 4-Oxo-1,4-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-3-carbonsäureethylester – 3-(2-Chlorpyridin-3-yl)-2-diazo-3-oxopropionsäureethylester (5 g) in Diisopropylether (150 ml) wurde mit Triphenylphosphin (5,7 g) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Der resultierende Feststoff wurde abgefiltert und in vacuo getrocknet, dann mit Methanol (250 ml) und Wasser (50 ml) behandelt und unter Rückfluß für 2 Stunden erhitzt. Das Methanol wurde abdestilliert und das resultierende Wäßrige mit EtOAc extrahiert. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (3,2 g).

MS (-ve-Ion chemische Ionisation) m/z 218 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) 4-Oxo-1,4-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-3-carbonsäure – Material aus Schritt (b) wurde durch das Verfahren der Herstellung 10 hydrolysiert, um die Titelverbindung (62%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 192 (MH^+ , 65%).

Herstellung 21: 3-Methoxy-2-nitropyridin-6-carboxaldehyd



[0126] Eine Mischung aus 3-Methoxy-6-methyl-2-nitropyridin (S. Lindstrom, T. Ahmad und S. Grivas, Heterocycles (1994), 38(3), 529–540) (30 mmol) und N-Bromsuccinimid (60 mmol) in CCl_4 (50 ml) wurde unter einer

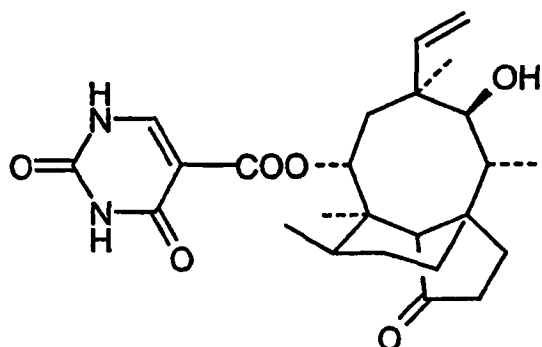
500 Watt-Wolframlampe für 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, gefiltert und verdampft. Ein Teil (2,4 g) des Rohproduktes wurde mit Natriumformiat (1 g), Wasser (1 ml) und Ethanol (7 ml) gemischt, für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und auf ein niedriges Volumen konzentriert. Der Rest wurde zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, der organische Stoff getrocknet und verdampft. Chromatographie ergab die Titelverbindung (25%).

[0127] Pyrazolo[1,5-a]pyrimidincarbonsäure wurde von Chembridge erhalten. 2,3-Dihydro-5-oxothiazol[3,2-a]pyrimidin-6-carbonsäure wurde von Maybridge Chemical Co. Ltd. erhalten. 2-Oxopyran-3-carbonylchlorid wurde durch das Verfahren von G. H. Posner, J. Org. Chem., 60 (1995) 4617–28 hergestellt.

[0128] 1,4-Dihydro-6-methyl-4-oxopyridazin-3-carbonsäure wurde gemäß I. Ichimoto, K. Fujii und C. Tatsumi, Agric. Biol. Chem. (1967), 31, 979 hergestellt.

[0129] 4-Methoxynicotinsäure wurde gemäß W. Ross, J. Chem. Soc. C (1966), 1816 hergestellt.

Beispiel 1 – (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester



(a) (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester – Eine Lösung aus (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (334 mg) in DMF (2 ml) wurde mit 2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonylchlorid-mono-DMF-Komplex Halbhdrochlorid (266 mg) (O. Miyashita, K. Matsumura, T. Kasahara, H. Shimadzu und N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (1982), 30, 887–898) behandelt und bei 110°C für 6 Stunden erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit EtOAc (20 ml) verdünnt, mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie, Elution mit EtOAc/Hexan, ergab die Titelverbindung als einen Schaum (60 mg).

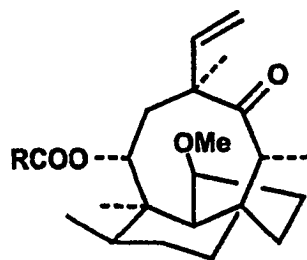
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 471 ([M-H][–], 100%).

(b) (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester – Das Produkt aus Schritt (a) oben wurde in Dioxan (3 ml) aufgelöst, mit konzentrierter HCl (1,5 ml) behandelt und für 5 Stunden erhalten. Es wurden EtOAc (10 ml) und Wasser (10 ml) zugegeben, gefolgt von festem NaHCO₃ bis es basisch war. Die Schichten wurden geschüttelt, getrennt und der organische Stoff getrocknet und verdampft. Der Feststoff wurde unter Dichlormethan zerrieben und gefiltert, um die Titelverbindung (48 mg) zu ergeben.

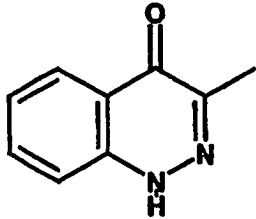
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 457 ([M-H][–], 100%).

[0130] Beispiele 2–7 wurden analog zu Beispiel 1 hergestellt. Säurechloride wurden durch Erhitzen unter Rückfluß der Carbonsäuren oder Natriumsalze in Thionylchlorid für Zeiträume zwischen 2 und 24 Stunden, Verdampfung zur Trockne und Entwässerung unter Vakuum, hergestellt. Produkte aus Schritt (b) wurden in einigen Fällen chromatographiert.

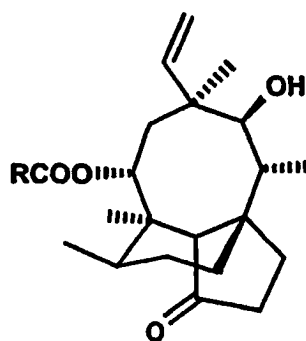
Schritt (a)

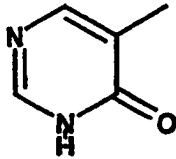
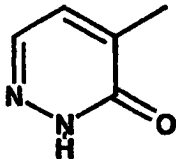
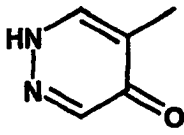
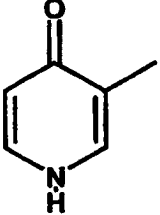


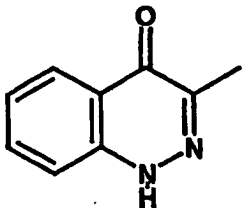
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS (-ve Ion Elektro- spray) m/z
2		21	455 ([M-H] ⁻ , 100 %)
3		25	455 ([M-H] ⁻ , 100 %)
4		30	455 ([M-H] ⁻ , 100 %)
5		54	501 ([M-H] ⁻ , 100 %)
6		47	454 ([M-H] ⁻ , 25 %), 138 (100 %)

7		14	505 ($[M-H]^-$, 100 %)
---	---	----	--------------------------

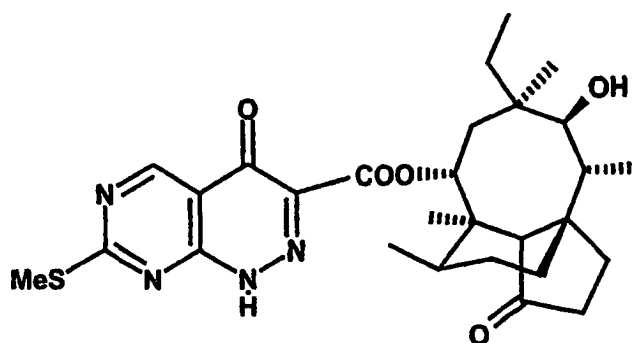
Schritt (b)



Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS (-ve Ion Elektro- spray) m/z
2		100	441 ($[M-H]^-$, 100 %)
3		100	441 ($[M-H]^-$, 40 %), 139 (100 %)
4		100	441 ($[M-H]^-$, 100 %)
6		92	440 ($[M-H]^-$, 10 %), 138 (100 %)

7		73	491 ([M-H] ⁻ , 100 %)
---	---	----	----------------------------------

Beispiel 8 – (7-Methylthio-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester



(a)

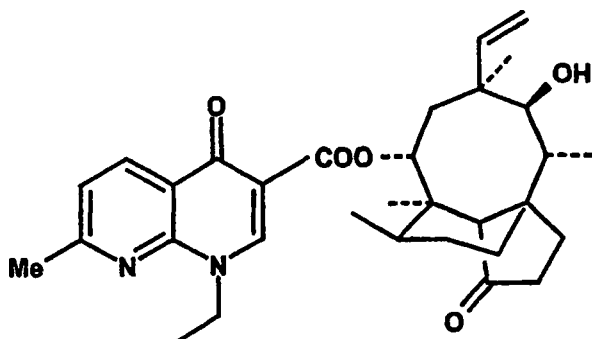
(7-Methylthio-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-19,20-dihydro-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester – 7-Methylthio-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5]pyridazin-3-carbonsäure (Y. Kimura, Chem. Pharm. Bull. (1976), 24 (11), 2637) wurde durch Rückfluß in Thionylchlorid und Verdampfung zur Trockne zu Säurechlorid umgewandelt. Dieses wurde mit (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-19,20-dihydro-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (hergestellt durch Hydrierung von (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin mit 10% Pd/C in Ethanol unter atmosphärischen Druck) durch das Verfahren aus Beispiel 1, Schritt (a) umgesetzt, um die Titelverbindung (31%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 555 ([M-H]⁻, 100%).

(b) (7-Methylthio-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 1 Schritt (b) umgeändert, um die Titelverbindung (82%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 541 ([M-H]⁻, 100%).

Beispiel 9 – Nalidixinsäuremutilin-14-ester



(a) Nalidixinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine Suspension von Nalidixinsäure (232 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit 1 Tropfen DMF und Oxalylchlorid (0,1 ml) behandelt, für 15 Minuten gerührt und verdampft. Es wurde Toluol (5 ml) zugegeben und verdampft und der Rest in Dichlormethan (5 ml) erneut aufgelöst. Es wurden (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (100 mg) und Ag₂O (464 mg) zugegeben und die Mischung über Nacht

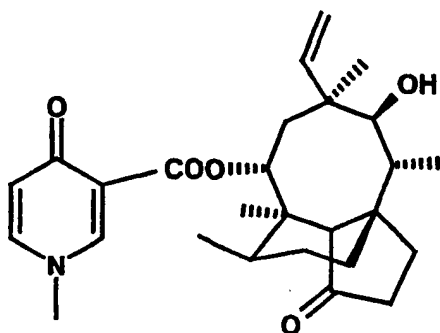
bei Raumtemperatur gerührt und durch Kieselgur gefiltert. Chromatographie von Material, das in dem Filtrat enthalten war, Elution mit EtOAc/Hexan, ergab die Titelverbindung als einen Schaum (65 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 571 (MNa⁺, 15%), 549 (MH⁺, 55%), 233 (100%).

(b) Nalidixinsäuremutilin-14-ester – Nalidinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester wurde wie in Beispiel 1, Schritt (b) behandelt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (86%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 535 (MH⁺, 15%), 233 (100%).

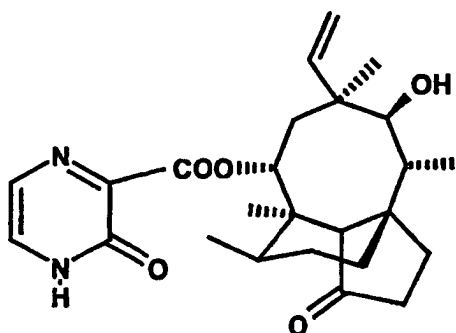
Beispiel 10 – 1-Methyl-4-pyridon-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0131] Natrium-1-methyl-4-pyridon-3-carboxylat (175 mg) in Thionylchlorid (4 ml) wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt, zur Trockne verdampft und der Rest unter Vakuum getrocknet. Das resultierende Säurechlorid wurde durch das Verfahren aus Beispiel 9 Schritt (a) verestert (16%) und durch das Verfahren aus Beispiel 1 Schritt (b) umgewandelt, um die Titelverbindung (98%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 456 (MH⁺, 25%), 154 (100%).

Beispiel 11 – (2-Oxo-1,2-dihydropyrazin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



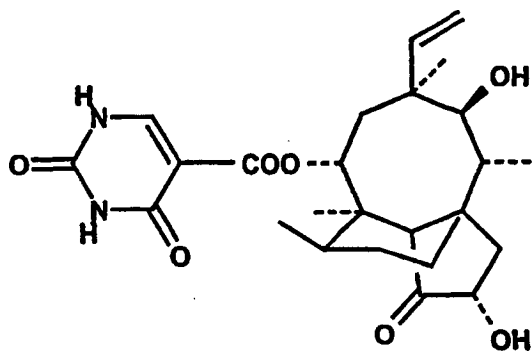
[0132] 2-Oxo-1,2-dihydropyrazin-3-carbonsäure (A. Krapcho et al., J. Het. Chem. (1997), 34, 27–32) (1 g) wurde in Thionylchlorid (20 ml) für 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt und zur Trockne verdampft. Das resultierende Säurechlorid wurde durch das Verfahren aus Beispiel 9, Schritt (a) verestert (16%) und durch das Verfahren aus Beispiel 1 Schritt (b) umgewandelt, um die Titelverbindung (100%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 441 ([M-H][–], 100%).

Beispiel 12 – (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester

[0133] Eine Lösung aus (3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin (170 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit Ag₂O (348 mg) und 2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonylchlorid-mono-DMF-Komplex-Halb-Hydrochlorid (266 mg) behandelt und für 3 Tage gerührt. Die Mischung wurde gefiltert und das Filtrat verdampft, um die Titelverbindung gemischt mit einer äquimolaren Menge von (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin (220 mg) zu ergeben.

Beispiel 13 – (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-hydroxymutilin-14-ester



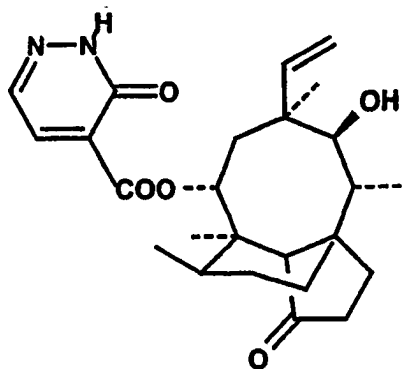
(a) (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-dichloracetoxy-11-O-trifluoracetylmutilin-14-ester – Eine Lösung aus (2S)-2-Dichloracetoxy-11-O-trifluoracetylmutilin-14-ester (271 mg) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Silberoxid (700 mg) und 2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonylchloridmono-DMF-Komplex-Halb-Hydrochlorid (siehe Beispiel 1) (532 mg) behandelt und für 1 Woche bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde gefiltert und der Feststoff mit Dichlormethan (10 ml) gewaschen. Die Titelverbindung wurde nicht in dem Filtrat gefunden, sondern wurde durch Waschen des Feststoffes mit Ethanol (2 × 10 ml) erhalten. Die Verdampfung von Ethanol, Auflösung des Restes in EtOAc und Filtration dieser Lösung durch Silica, gefolgt von Verdampfung, ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (22 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 679 ($[M-H]^-$, 35%), 437 (100%).

(b) (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-hydroxymutilin-14-ester – Das Produkt aus Schritt (a) (22 mg) wurde in Ethanol (5 ml) suspendiert und tröpfchenweise mit 0,5N KOH (0,128 ml) behandelt. Nach 15 Minuten wurde die resultierende Lösung mit gesättigtem wässrigen $NaHCO_3$ (4 ml) behandelt und heftig für 2 Stunden gerührt. Es wurden EtOAc (15 ml) und Wasser (15 ml) zugegeben, die Schichten geschüttelt und getrennt. Das Wäßrige wurde erneut mit EtOAc (15 ml) extrahiert und die verbundenen organischen Stoffe getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (10 mg) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 473 ($[M-H]^-$, 75%), 155 (100%).

Beispiel 14 – (3-Pyridazinol-4-carbonsäure)mutilin-14-ester



(a) (3-Pyridazinol-4-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine Suspension aus Natrium-3-pyridazinol-4-carboxylat (324 mg) in Dichlormethan (15 ml) wurde mit 1 Tropfen DMF und Oxalylchlorid (0,262 ml) behandelt, für 0,5 Stunden gerührt und das Lösungsmittel verdampft. Es wurde Benzol (15 ml) zugegeben und verdampft und der Rest wurde in Dichlormethan (15 ml) aufgenommen. Es wurden Silbercyanat (600 mg) und (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (668 mg) zugegeben und die Mischung bei Raumtemperatur unter Argon für 18 Stunden gerührt und durch Kieselgur gefiltert. Chromatographie von Material, das in dem Filtrat enthalten war, Elution mit EtOAc/Hexan, ergab die Titelverbindung (200 mg) als einen Schaum.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 455 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) (3-Pyridazinol-4-carbonsäure)mutilin-14-ester

Eine Lösung aus (3-Pyridazinol-4-carbonsäure)-(3R)-2-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimuti-

lin-14-ester (287 mg) in Dioxan (8 ml) wurde tröpfchenweise mit konzentrierter HCl (4 ml) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die Mischung wurde mit Chloroform (15 ml) und Wasser (15 ml) verdünnt und mit festen NaHCO_3 behandelt, bis sie basisch war. Die Schichten wurden geschüttelt und getrennt, der organische Stoff über MgSO_4 getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (230 mg).
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 441 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 40%), 139 (100%).

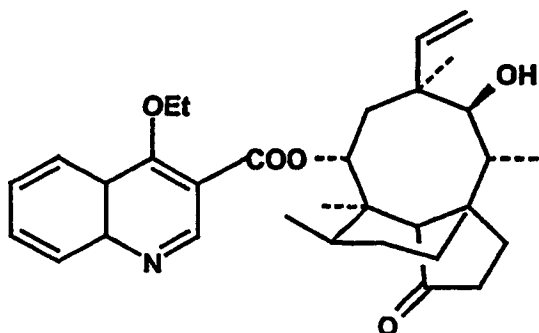
Beispiel 15 – Nalidixinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

[0134] Unter Bedingungen, die zu denjenigen aus Beispiel 14 analog waren, wurde die Titelverbindung in 15%igen Ertrag erhalten, identisch zu dem Produkt aus Beispiel 9, Schritt (a).

Beispiel 16 – (2,4-Dihydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

[0135] Unter Bedingungen, die denjenigen aus Beispiel 14 ähnlich waren, wurde die Titelverbindung in 47%igem Ertrag erhalten, identisch zu dem Produkt aus Beispiel 1, Schritt (a).

Beispiel 17 – (4-Ethoxychinolin-3-carboxylat)mutilin-14-ester



(a) (4-Chlorchinolin-3-carboxylat)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine Suspension aus 4-Chinolon-3-carbonsäure (189 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit 1 Tropfen DMF und Oxalylchlorid (0,2 ml) behandelt, für 1,5 Stunden gerührt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rest wurde kurz unter Vakuum gestellt, um 4-Chlorchinolin-3-carbonylchlorid als einen weißen Feststoff bereitzustellen.

Eine Lösung aus (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (334 mg) in THF (5 ml) wurde bei -20°C unter Argon mit einer 1M-Lösung aus Natriumhexamethyldisilazid in THF (1 ml) behandelt, für 15 Minuten gerührt und mit dem obigen 4-Chlorchinolin-3-carbonylchlorid behandelt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, über EtOAc (30 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen (30 ml), getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab eine 1:1-Mischung der Titelverbindung mit (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (227 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 524 (MH^+ , 3%), 208 (100%).

(b) (4-Ethoxychinolin-3-carboxylat)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine Lösung des Produktes aus Schritt (a) (227 mg) in Ethanol (3 ml) wurde mit 0,5M KOH in EtOH (1 ml) behandelt und 6 Stunden gerührt. Es wurde EtOAc (20 ml) zugegeben, die Lösung wurde mit Wasser (20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (137 mg).

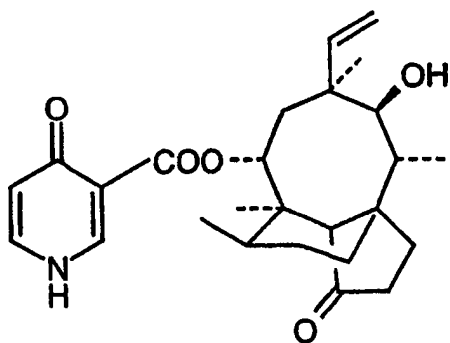
MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 534 (MH^+ , 100%).

(c) (4-Ethoxychinolin-3-carboxylat)mutilin-14-ester

Das Produkt aus Schritt (b) wurde gemäß dem Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b) umgewandelt, um die Titelverbindung als einen Schaum (105 mg) bereitzustellen.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 520 (MH^+ , 5%), 218 (100%).

Beispiel 18 – (4-Hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester



(a) (4-Hydroxynicotinsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine Suspension aus Calcium-4-hydroxynicotinat (79 mg) (Specs and Biospecs B. V.) in Dichlormethan (2,5 ml) wurde mit 1 Tropfen DMF und Oxalylchlorid (0,13 ml) behandelt, für 3 Stunden gerührt und verdampft. Es wurde Benzol (5 ml) zugegeben und verdampft, um ein Säurechlorid bereitzustellen. Eine Lösung aus (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (167 mg) in THF (5 ml) wurde bei -78°C unter Argon mit 2,5M n-BuLi in Hexan (0,22 ml) behandelt, für 15 Minuten stengelassen und zu dem obigen Säurechlorid zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, mit gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 (20 ml) und dann EtOAc (20 ml) behandelt und die Schichten geschüttelt und getrennt. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (23 mg) als einen weißen Feststoff.

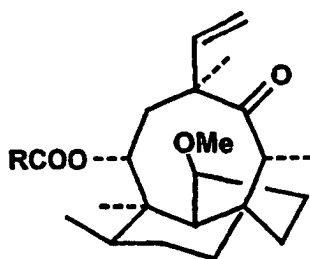
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 454 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 25%), 138 (100%).

(b) (4-Hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester

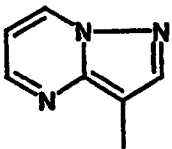
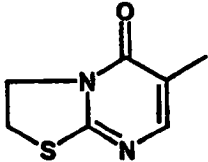
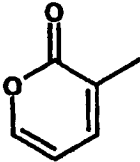
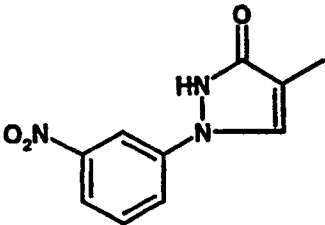
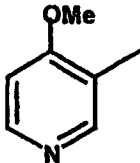
Das Produkt aus Schritt (a) wurde gemäß dem Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b), umgewandelt, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (20 mg) bereitzustellen.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 440 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 10%), 138 (100%).

[0136] Die Folgenden wurden auf eine ähnliche Weise zu Schritt (a) aus Beispiel 18 hergestellt:

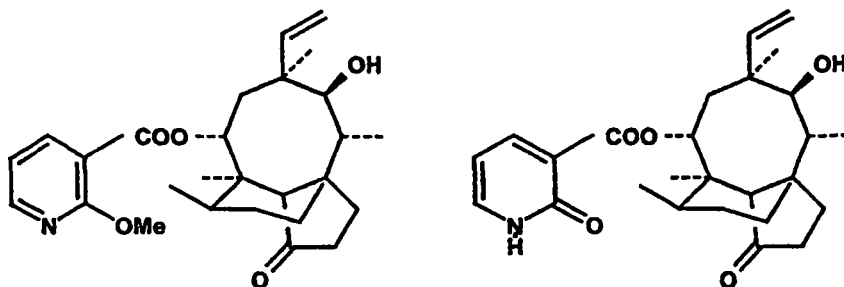


Beispiel Nr.	R	% Ertrag	MS (m/z)
19		48	(+ve-Ion C.I.) 470 (MH^+ , 40 %), 285 (100 %)
20		56	(+ve-Ion C.I.) 474 (MH^+ , 100 %)

21		3	(-ve-Ion C.I.) 510 ([M+OMe] ⁻ , 100 %), 478 ([M-H] ⁻ , 70 %)
22		32	(-ve-Ion Elektrospray) 573 (MOAc ⁻ , 100 %)
23		16	(+ve-Ion Elektrospray) 479 (MNa ⁺ , 40 %), 163 (100 %)
24		2	(-ve-Ion Elektrospray) 564 ([M-H] ⁻ , 10 %), 333 (100 %)
25		34	(+ve-Ion Elektrospray) 470 (MH ⁺ , 5 %), 154 (100 %)

Beispiel 19

(b) (2-Methoxynicotinsäure)mutilin-14-ester und (2-Hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester



[0137] Das Produkt aus Beispiel 19, Schritt (a) wurde gemäß dem Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b) umgewandelt, um die zwei Titelverbindungen zu ergeben.

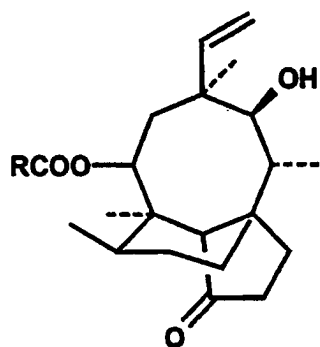
(2-Methoxynicotinsäure)mutilin-14-ester (15%):

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 456 (MH⁺, 20%), 285 (100%).

(2-Hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester (37%):

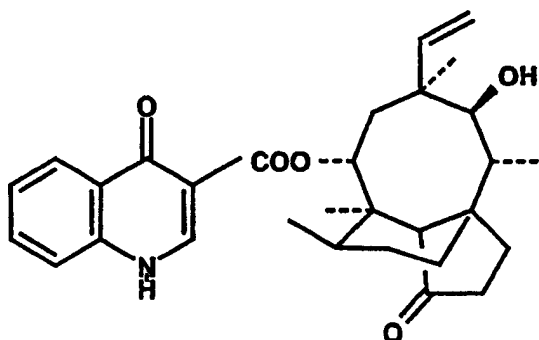
MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 440 ([M-H]⁻, 100%).

[0138] Die folgenden wurden auf eine ähnliche Weise wie in Schritt (b) aus Beispiel 14 hergestellt:



Beispiel Nr.	R	% Ertrag	MS (m/z)
21		98	(+ve-Ion Elektrospray) 488 (MNa ⁺ , 60 %), 227 (100 %)
22		100	(-ve-Ion Elektrospray) 559 (MOAc ⁻ , 100 %)
23		55	(+ve-Ion Elektrospray) 465 (MNa ⁺ , 30 %), 163 (100 %)
24		100	(-ve-Ion Elektrospray) 550 ([M-H] ⁻ , 65 %), 248 (100 %)
25		100	(+ve-Ion Elektrospray) 456 (MH ⁺ , 7 %), 154 (100 %)

Beispiel 26 – (4-Chinolon-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



(a) (4-Chinolon-3-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Eine eiskühlte Suspension aus 4-Chinolin-3-carbonsäure (189 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde mit Triethylamin (0,139 ml) und (3R)-14-O-Chlorcarbonyl-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (200 mg) (Beispiel 12 aus US-Patent 6020368, Juli 2000) behandelt. Nach 15 Minuten wurde 4-Dimethylaminopyridin (60 mg) zugegeben und die Lösung für 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen, mit 0,5 HCl (10 ml) und gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Das erhaltene Material war eine Mischung aus (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin mit der Titelverbindung.

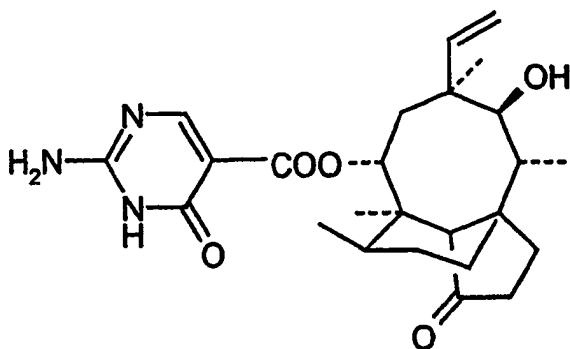
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 504 ($[\text{M-H}]^-$, 100%).

(b) (4-Chinolon-3-carbonsäure)mutilin-14-ester

Das Material aus Schritt (a) in Dioxan (10 ml) wurde mit konzentrierter HCl (5 ml) behandelt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde mit EtOAc (20 ml) und Wasser (20 ml) verdünnt und mit festen NaHCO_3 behandelt, bis sie basisch war. Die Schichten wurden geschüttelt und getrennt, der organische Stoff getrocknet und verdampft. Der Rest wurde unter Ether zerrieben und der weiße Feststoff abgefiltert und mit Ether gewaschen, um die Titelverbindung (35 mg) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) 490 ($[\text{M-H}]^-$, 100%).

Beispiel 27 – (2-Amino-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester



(a) BOC-Derivate von (2-Amino-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester Das Produkt aus Herstellung 4 (355 mg) in Dichlormethan (5 ml) wurde eiskühlt, mit Triethylamin (0,139 ml) und (3R)-14-O-Chlorcarbonyl-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (396 mg) behandelt und für 6 h gerührt, während man es sich auf Raumtemperatur erwärmen ließ. 4-Dimethylaminopyridin (60 mg) wurde zugegeben und die Mischung für 3 Tage stehengelassen, zu einer Silicasäule zugegeben und mit EtOAc/Hexan eluiert, um die Titelverbindungen als einen Schaum (174 mg) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 572 (MH^+ für Mono-BOC-Derivat, 20%), 256 (100%).

(b) (2-Amino-4-hydroxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester

Eine Lösung des Produktes aus Schritt (a) in Dioxan (5 ml) wurde mit konzentrierter HCl (2,5 ml) behandelt und über Nacht stehengelassen. Es wurden EtOAc (10 ml) und Wasser (10 ml) zugegeben, gefolgt von festen NaHCO_3 , bis sie basisch war. Es wurden weitere 500 ml EtOAc zugegeben und die Schichten geschüt-

telt und getrennt. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft und der Rest aus heißem Ethanol (10 ml) kristallisiert. Der Feststoff wurde abgefiltert und das Filtrat verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (55 mg nach Zerreiben unter Ether) zu ergeben.
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 456 ([M-H][–], 100%).

Beispiel 28 – [3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester

(a) [3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester

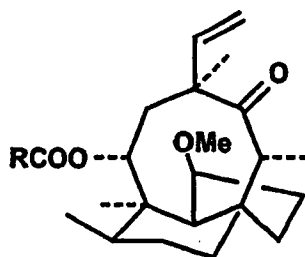
3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure (92 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde eisgekühlt, mit Triethylamin (0,07 ml) und (3R)-14-O-Chlorcarbonyl-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin (198 mg) behandelt und über Nacht gerührt, wobei man es sich auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Die Lösung wurde erneut eisgekühlt, mit 4-Dimethylaminopyridin (30 mg) behandelt und über Nacht gerührt, wobei man es sich auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Die Mischung wurde zu einer Silicasäule zugegeben und mit 40% EtOAc/Hexan eluiert, um die Titelverbindung (158 mg) zu ergeben.
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 498 ([M-H][–], 100%).

(b) [3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester

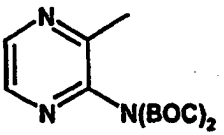
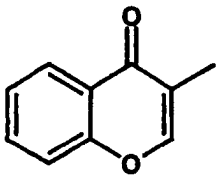
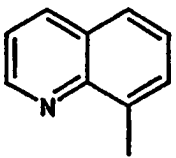
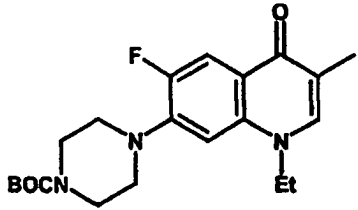
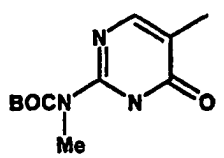
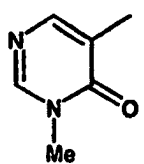
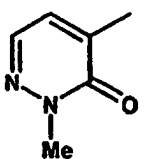
Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b) umgewandelt (94%).
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 484 ([M-H][–], 100%).

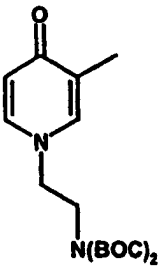
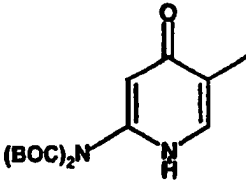
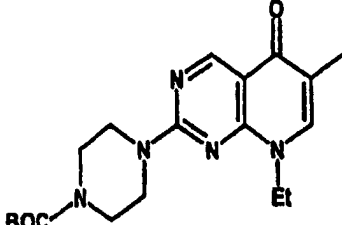
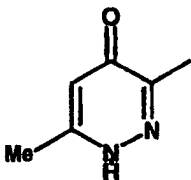
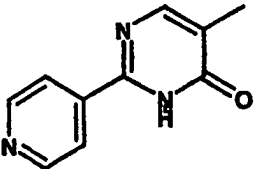
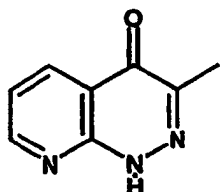
Beispiele 29–43 Schritt (a)

[0139] Die Folgenden wurden analog zu Schritt (a) aus Beispiel 28 hergestellt:



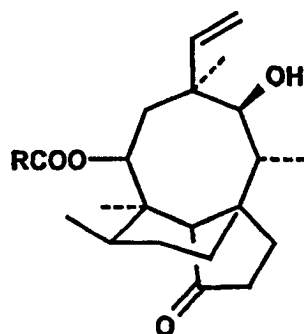
Beispiel Nr.	R	% Ertrag	MS (m/z)
29		9	
30		53	

31		29	(+ve-Ion Elektrospray) 678 (MNa^+ , 100 %)
32		37	
33		54	(+ve-Ion Elektrospray) 512 (MNa^+ , 20 %), 156 (100 %)
34		37	(+ve-Ion Elektrospray) 735 (MH^+ , 12 %), 420 (100 %)
35		44	(-ve-Ion Elektrospray) 584 ($[M-H]^-$, 100 %)
36		37	(+ve-Ion Elektrospray) 963 ($2MNa^+$, 100 %), 493 (MNa^+ , 60 %)
37		58	(+ve-Ion Elektrospray) 493 (MNa^+ , 35 %), 177 (100 %)

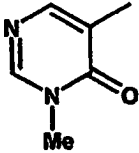
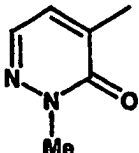
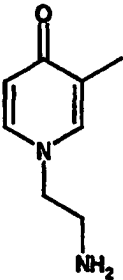
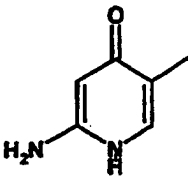
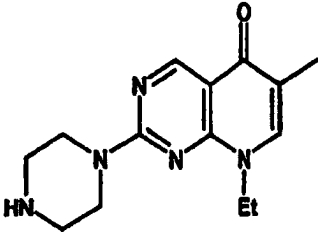
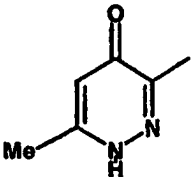
38		53	(-ve-Ion Elektrospray) 757 (MOAc ⁻ , 100 %)
39		39	(-ve-Ion Elektrospray) 669 ([M-H] ⁻ , 100 %)
40		15	
41		21	(-ve-Ion Elektrospray) 469 ([M-H] ⁻ , 100 %)
42		34	(-ve-Ion Elektrospray) 532 ([M-H] ⁻ , 100 %)
43		48	(-ve-Ion Elektrospray) 506 ([M-H] ⁻ , 100 %)

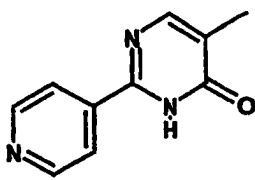
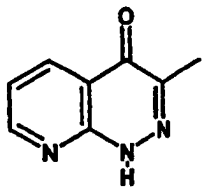
Beispiele 31–43 Schritt (b)

[0140] Die Folgenden wurden analog zu Schritt (b) aus Beispiel 14 hergestellt:

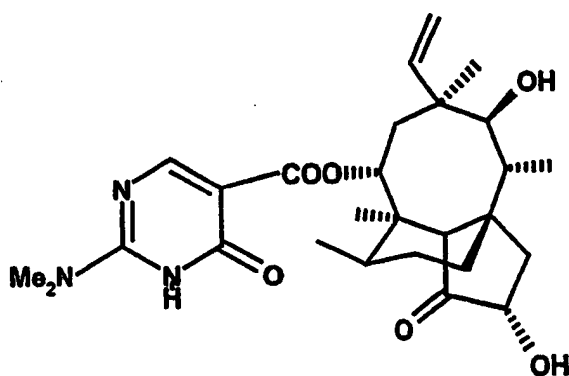


Beispiel Nr.	R	% Ertrag	MS (m/z)
31		76	(+ve-Ion C.I.) 442 (MH ⁺ , 10 %), 303 (100 %)
32		72	(+ve-Ion Elektrospray) 515 (MNa ⁺ , 60 %), 254 (100 %)
33		83	(+ve-Ion Elektrospray) 498 (MNa ⁺ , 50 %), 156 (100 %)
34		75	(+ve-Ion Elektrospray) 622 (MH ⁺ , 40 %), 320 (100 %)
35		100	(-ve-Ion Elektrospray) 470 ([M-H] ⁻ , 100 %)

36		100	(+ve-Ion Elektrospray) 935 (2MNa^+ , 100 %), 457 (MH^+ , 5 %)
37		98	(+ve-Ion Elektrospray) 520 ($\text{MNa}[\text{MeCN}]^+$, 100 %), 479 (MNa^+ , 30 %)
38		100	(-ve-Ion Elektrospray) 543 (MOAc^- , 100 %)
39		100	(-ve-Ion Elektrospray) 455 ($[\text{M-H}]^-$, 70 %), 153 (100 %)
40		76	(-ve-Ion Elektrospray) 606 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %)
41		100	(-ve-Ion Elektrospray) 455 ($[\text{M-H}]^-$, 100 %)

42		39	(-ve-Ion Elektrospray) 518 ([M-H] ⁻ , 100 %)
43		95	(-ve-Ion Elektrospray) 492 ([M-H] ⁻ , 100 %)

Beispiel 44 – (3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-hydroxymutilin-14-ester



(a) (3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-dichloracetoxymutilin-14-ester Hergestellt aus 14-O-Chlorcarbonyl-(2S)-2-dichloracetoxymutilin durch das Verfahren aus Beispiel 28, Schritt (a) (39%).

MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 706 ([M-H]⁻, 100%).

(b) (3,4-Dihydro-2-dimethylamino-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure)-(2S)-2-hydroxymutilin-14-ester Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 13, Schritt (b) von Schutzgruppen befreit und chromatographiert, um die Titelverbindung (36%) zu ergeben.

MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 500 ([M-H]⁻, 60%), 182 (100%).

Beispiel 45 – Nalidixinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

[0141] Eine Suspension aus Nalidixinsäure (232 mg) in Dichlormethan (4,5 ml) wurde mit einer 20%igen Lösung aus Phosgen in Toluol (0,53 ml) behandelt und bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Es wurde (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (167 mg) zugegeben und das Rühren über Nacht fortgesetzt. Die Mischung wurde gefiltert und das Filtrat verdampft, um ein Rohprodukt bereitzustellen, von dem durch NMR gezeigt wurde, daß es eine wesentliche Menge der Titelverbindung enthält (durch Vergleich mit dem Produkt aus Beispiel 9, Schritt (a)).

[0142] Diese Reaktion ist auch unter Verwendung von DMF als Lösungsmittel anstelle von Dichlormethan erfolgreich.

Beispiel 46 – Nalidixinsäure-(2S)-2-dichloracetoxymutilin-14-ester

[0143] Eine Suspension aus Nalidixinsäure (232 mg) in DMF (4 ml) wurde eiskühlt, mit 20% Phosgen in Toluol (0,53 ml) behandelt und für 3 Stunden gerührt. Es wurde (2S)-2-Dichloracetoxymutilin (200 mg) zugegeben und die Mischung für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit EtOAc (30 ml) verdünnt, mit gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ (20 ml) und Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung, gemischt mit Nalidixinsäure-1,2-didehyd-

ro-11-O-trifluoracetylmutilin-14-ester (137 mg).
MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 757 (MH⁺, 10%), 233 (100%).

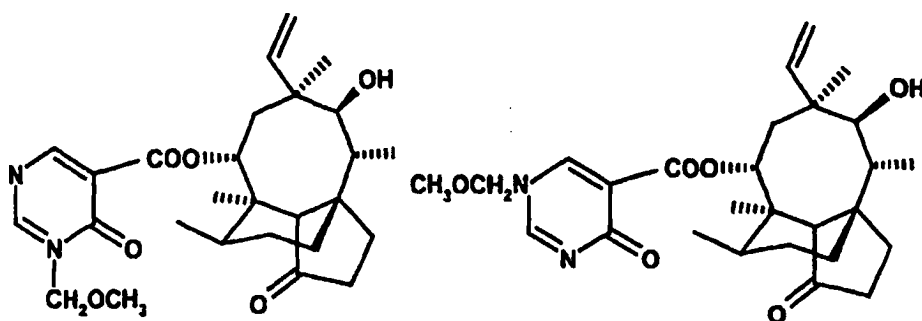
Beispiel 47 – Nalidixinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

[0144] Nalidixinsäurechlorid (1 mmol) wurde wie in Beispiel 9 hergestellt, in Dichlormethan (5 ml) aufgenommen und mit (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (167 mg) und Tri-n-butylphosphin (0,125 ml) behandelt. Nach Rühren über Nacht wurde die Lösung zu einer Silicasäule zugegeben und mit EtOAc/Hexan eluiert, um die Titelverbindung zu ergeben (181 mg), identisch zu dem Produkt aus Beispiel 9, Schritt (a).

Beispiel 48 – (2-Methylthio-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäure)(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

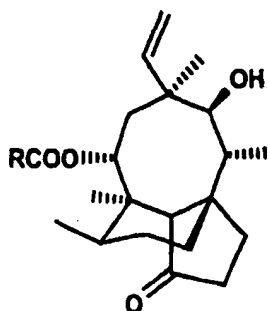
[0145] Eine Mischung aus 2-Methylthio-4-oxo-3,4-dihydropyrimidin-5-carbonsäure (186 mg), (3R)-3-Desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin (84 mg), 4-Dimethylaminopyridin (31 mg) und Dicyclohexylcarbodiimid (206 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde über Nacht gerührt. Nach der Verdünnung mit Dichlormethan (20 ml) wurde die Lösung mit 0,5N HCl, Wasser und wäßrigem NaHCO₃ (jeweils 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Die NMR-Analyse zeigte 40%ige Konversion zu der Titelverbindung.
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 501 ([M-H][–], 100%).

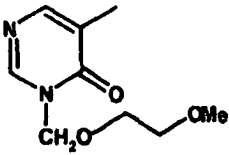
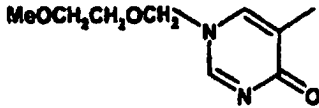
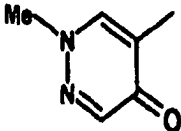
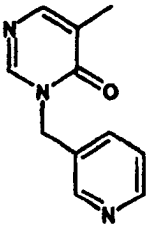
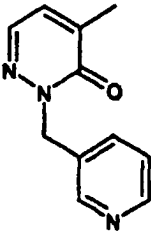
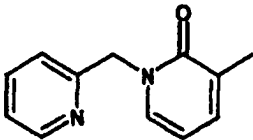
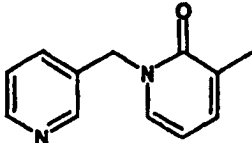
Beispiel 49 – (1,6-Dihydro-1-methoxymethyl-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester und (1,4-Dihydro-1-methoxymethyl-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester

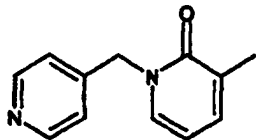
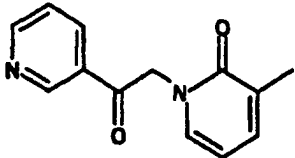
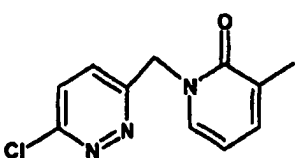
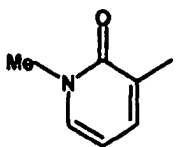
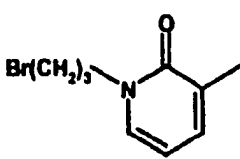
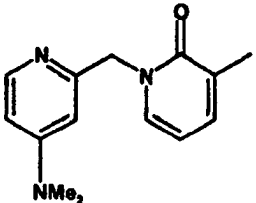
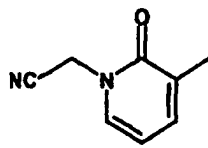


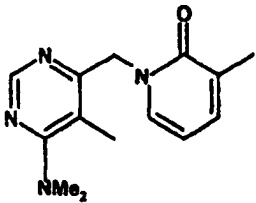
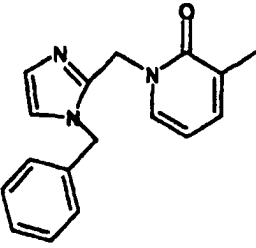
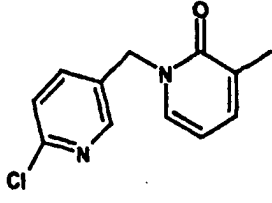
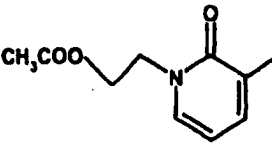
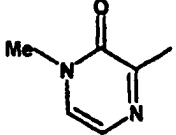
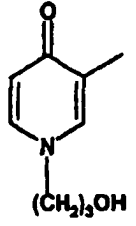
[0146] Eine Lösung aus (1,6-Dihydro-6-oxypyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester (150 mg) in DMF (4 ml) wurde mit K₂CO₃ (5 mg) und Chlormethylmethylether (0,027 ml) behandelt, über Nacht gerührt und mit EtOAc (20 ml) verdünnt. Die Lösung wurde mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindungen, jeweils 80 mg.
MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 995 (2MNa⁺, 100%), 509 (MNa⁺, 45%) und 60 mg
MS (+ve-Ion Elektrospray m/z 995 (2MNa⁺, 10%), 487 (MH⁺, 10%), 185 (100%).

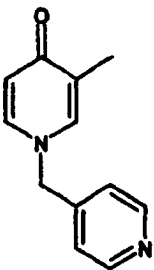
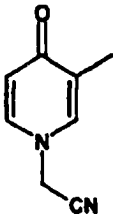
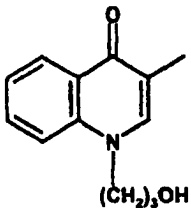
[0147] Die folgenden Beispiele (50–72) wurden durch Alkylierung von Heterocyclen wie in Beispiel 49 hergestellt. Für die Beispiele 59, 62, 64 bis 66 wurden 0,1 Äquivalent Tetrabutylammoniumiodid in die Reaktion mit eingeschlossen. Alkylierungsmittel waren MEM-Chlorid, Iodmethan, Brommethylpyridine, Bromacetylpyridin, 6-Chlor-3-chlormethylpyridazin, 1,3-Dibrompropan, 2-Chlormethyl-4-dimethylaminopyrimidin (R. J. Ife und T. H. Brown, US-Patent 4777172, 1988), Bromacetonitril, 4-Chlormethyl-6-dimethylamino-5-methylpyrimidin (Ife und Brown, US-Patent 4777172), 1-Benzyl-2-chlormethylimidazol (R. G. Jones, JACS (1949), 71, 383–6), 2-Chlor-5-chlormethylpyridin (P. Bruneau, C. Delvare, M. P. Edward und R. M. McMillan, J. Med. Chem. (1991), 34, 1028–36), 2-Bromethylacetat und 3-Brompropanol.



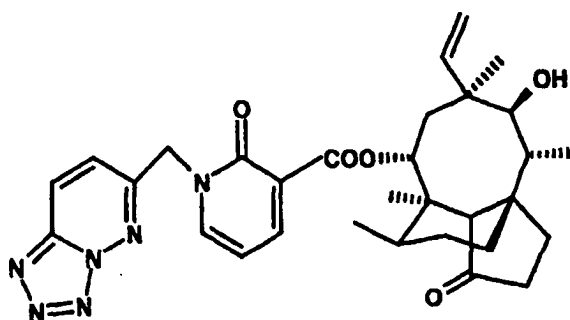
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
50		50	(+ve-Ion Elektrospray) 553 (MNa ⁺ , 90 %), 251 (100 %)
51		28	(+ve-Ion Elektrospray) 553 (MNa ⁺ , 100 %), 531 (MH ⁺ , 40 %)
52		61	(-ve-Ion Elektrospray) 515 (MOAc ⁻ , 100 %)
53		71	(-ve-Ion Elektrospray) 592 (MOAc ⁻ , 100 %), 532 ([M-H] ⁻ , 50 %)
54		63	(+ve-Ion Elektrospray) 534 (MH ⁺ , 100 %)
55		45	(-ve-Ion Elektrospray) 591 (MOAc ⁻ , 80 %)
56		34	(+ve-Ion chemische Ionisation) 533 (MH ⁺ , 100 %)

57		21	(+ve-Ion chemische Ionisation) 533 (MH^+ , 100 %)
58		34	(-ve-Ion Elektrospray) 559 ($[M-H]^-$ 100 %)
59		78	
60		58	
61		71	(+ve-Ion chemische Ionisation) 584 und 586 (MNa^+)
62		18	(+ve-Ion Elektrospray) 577 (MH^+ , 40 %), 275 (100 %)
63		100	(-ve-Ion Elektrospray) 479 ($[M-H]^-$, 100 %)

64		41	(+ve-Ion Elektrospray) 591 (MH^+ , 40 %), 289 (100 %)
65		29	(+ve-Ion Elektrospray) 612 (MH^+ , 40 %), 171 (100 %)
66		66	(-ve-Ion Elektrospray) 625 ($MOAc^-$, 100 %)
67		63	(-ve-Ion Elektrospray) 586 ($MOAc^-$, 100 %)
68		58	(-ve-Ion Elektrospray) 515 ($MOAc^-$, 100 %)
69		38	(+ve-Ion Elektrospray) 500 (MH^+ , 15 %), 198 (100 %)

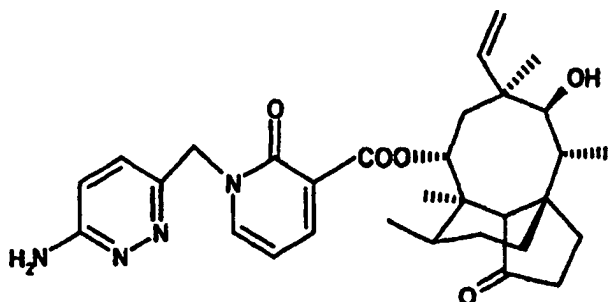
70		61	(-ve-Ion Elektrospray) 531 ([M-H] ⁻ , 100 %)
71		69	(-ve-Ion Elektrospray) 479 ([M-H] ⁻ , 100 %)
72		34	(-ve-Ion Elektrospray) 608 (MOAc ⁻ , 100 %)

Beispiel 73 – [2-Oxo-1-(tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-ylmethyl)-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



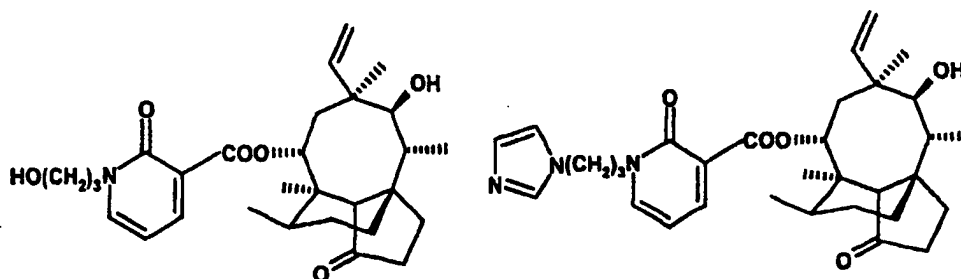
[0148] Eine Lösung (1-(3-Chlorpyridazin-6-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (284 mg) in DMF (5 ml) mit Natriumazid (260 mg) wurde bei 130°C für 5 Stunden erhitzt, abgekühlt, mit EtOAc (30 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/MeOH) ergab die Titelverbindung (50 mg).

Beispiel 74 – [1-(3-Aminopyridazin-6-ylmethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



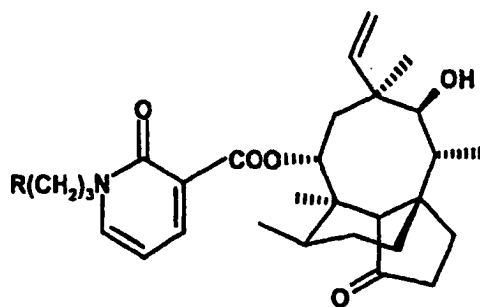
[0149] Eine Lösung aus (2-Oxo-1-tetrazolo[1,5-b]pyridazin-6-ylmethyl)-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (271 mg) und Triphenylphosphin (123 mg) in Chlorbenzol (2 ml) wurde für 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und verdampft. Der Rest wurde in HOAc/H₂O (8:1, 10 ml) aufgelöst, für 25 min unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Chromatographie ergab die Titelverbindung (50 mg).
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 607 (MOAc[–], 100%).

Beispiel 75 – [1-(3-Hydroxypropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester und (1-(3-Imidazolylpropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



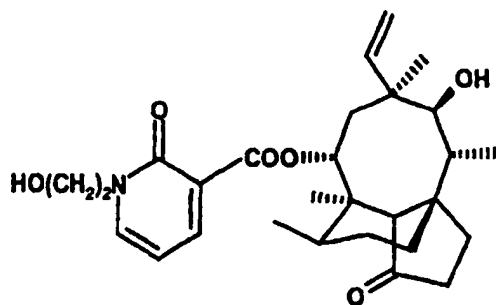
[0150] Eine Lösung aus [1-(3-Brompropyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (90 mg) in DMF (2 ml) wurde mit K₂CO₃ (33 mg) und Imidazol (25 mg) behandelt und 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (20 ml) verdünnt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/MeOH) ergab die Titelverbindungen, jeweils 18 mg.
MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 522 (MNa⁺, 100%) und 10 mg,
MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 572 (MNa⁺, 100%).

[0151] Die folgenden wurden ähnlich unter Verwendung von Morpholin, 2-Mercaptoimidazol und 4-(3-Pyridyl)-1H-imidazol (A. Denis et al., Bioorg. and Med. Chem. Lett. (1999), 9, 3075–80) hergestellt.



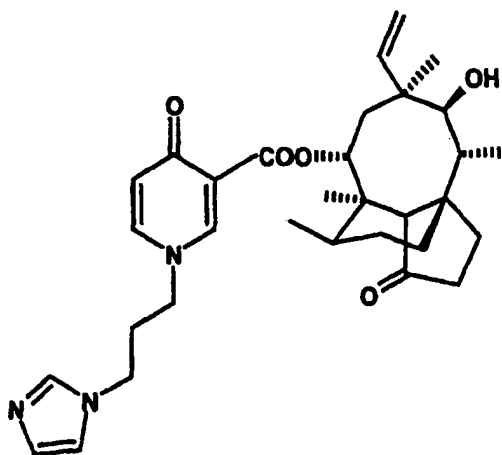
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
76		84	(-ve-Ion Elektrospray) 627 (MOAc ⁻ , 100 %)
77		46	(+ve-Ion Elektrospray) 604 (MNa ⁺ , 100 %)
78		11	(+ve-Ion Elektrospray) 627 (MH ⁺ , 100 %)

Beispiel 79 – [1-(2-Hydroxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0152] Eine Lösung aus [1-(2-Acetoxyethyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (700 mg) in Dioxan (5 ml)/H₂O (5 ml) wurde mit 1N NaOH (1,53 ml) behandelt und 4 Stunden gerührt. Es wurde Wasser (10 ml) zugegeben und die mit Dichlormethan (3 × 10 ml) extrahiert. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (550 mg) zu ergeben.
MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z 544 (MOAc⁻, 100%).

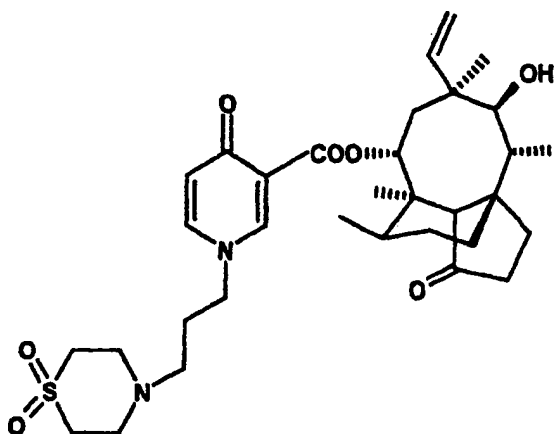
Beispiel 80 – {1-[3-(Imidazol-1-yl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



[0153] [1-(3-Hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (0,18 g) wurde mit Triethylamin (0,055 ml) und Methansulfonylchlorid (0,029 ml) in Dichlormethan (50 ml) bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden behandelt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrennt, getrocknet und verdampft. Der Rest wurde in Dimethylformamid (5 ml) aufgelöst und mit Imidazol (0,12 g) bei 90°C für 18 Stunden behandelt. Die Mischung wurde zur Trockene verdampft und auf Silicagel chromatographiert, Elution mit Methanol/0,880 Ammoniak/Dichlormethan 9:1:90. Dies ergab die Titelverbindung (0,034 g, 20%).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 550 (MH⁺, 30%), 572 (MNa⁺, 100%).

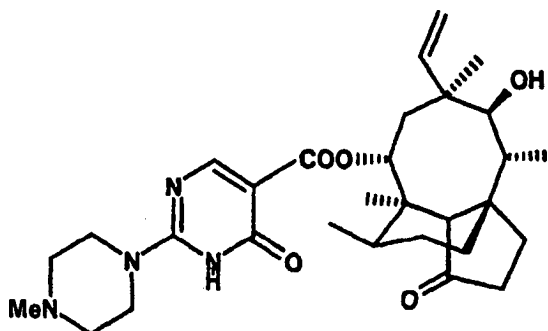
Beispiel 81 – {1-[3-(1,1-Dioxothiomorpholin-4-yl)propyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



[0154] [1-(3-Hydroxypropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (0,215 g) wurde zu dem Mesylat wie in Beispiel 80 umgewandelt. Dieses wurde in Toluol (10 ml) aufgelöst und mit 1,1-Dioxothiomorpholintrifluoracetatsalz (0,41 g) und N,N-Diisopropylamin (0,57 ml) behandelt und unter Rückfluß für 18 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde zur Trockne verdampft und der Rest zwischen Dichlormethan und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgeteilt. Die organischen Stoffe wurden getrocknet, und zur Trockne verdampft. Chromatographie auf Silicagel, Elution mit 4 bis 12% Methanol/Dichlormethan, ergab die Titelverbindung (0,02 g, 10%).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 639 (MNa⁺, 45%), 315 (100%).

Beispiel 82 – [3,4-Dihydro-2-(4-methyl-1-piperziny)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a)

[3,4-Dihydro-2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester

Eine Lösung aus (3,4-Dihydro-2-methylthio-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester (Beispiel 5) (0,25 g) in Dioxan (3 ml) wurde mit 1-Methylpiperazin (0,09 ml) behandelt und unter Argon für 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde verdampft und der Rest chromatographiert ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3 \text{ (aq.)}$ 97,5:2,5:0,25), um die Titelverbindung als einen Schaum (220 mg) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 553 ($[\text{M-H}]^-$, 100%).

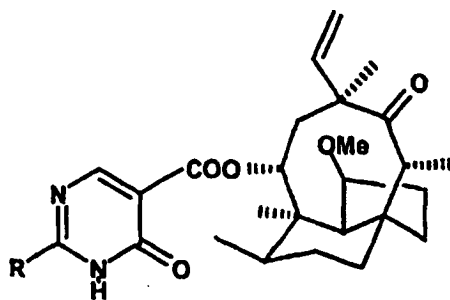
(b) [3,4-Dihydro-2-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester

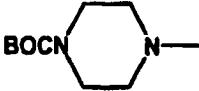
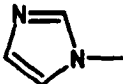
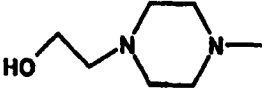

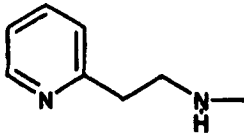
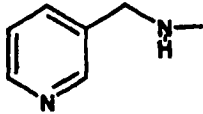
Material aus Schritt (a) in Dioxan (5 ml) wurde mit konzentrierter HCl (2,5 ml) behandelt und über Nacht gerührt. Es wurden CHCl_3 (20 ml) und Wasser (20 ml) zugegeben, gefolgt von festen NaHCO_3 , bis es basisch war. Die Schichten wurden geschüttelt und getrennt. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung als einen Schaum zurückzulassen (210 mg).

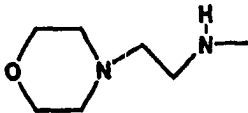
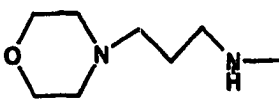
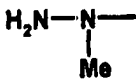
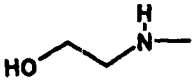
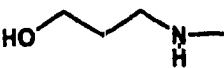
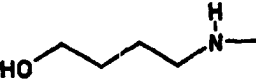
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 539 ($[\text{M-H}]^-$, 100%).

[0155] Beispiele 83–97 wurden analog zu Beispiel 82 hergestellt.

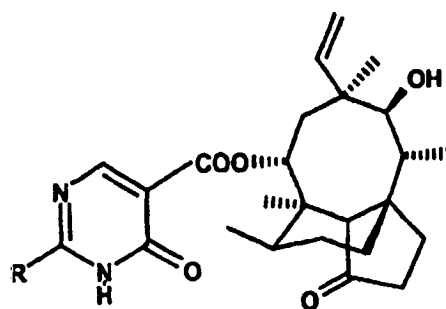
Schritt (a)

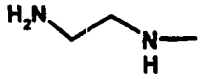


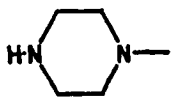
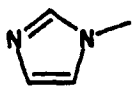
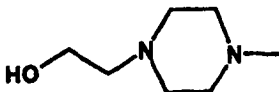
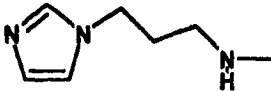
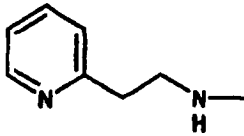
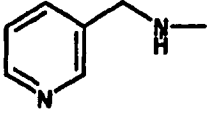
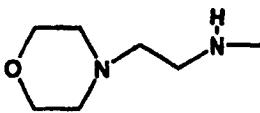
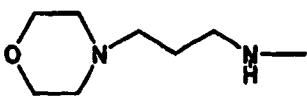
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z
83	BOCNHCH₂CH₂NH—	78	613 ([M-H] ⁻ , 100 %)
84		94	639 ([M-H] ⁻ , 100 %)
85	BOCNHNH—	90	585 ([M-H] ⁻ , 50 %), 511 (100 %)
86		74	521 ([M-H] ⁻ , 75 %), 205 (100 %)
87	BOCNHCH₂CONHNH—	68	642 ([M-H] ⁻ , 100 %)
88		94	583 ([M-H] ⁻ , 100 %)
89		96	578 ([M-H] ⁻ , 100 %)
90		96	575 ([M-H] ⁻ , 100 %)
91		79	561 ([M-H] ⁻ , 100 %)

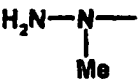
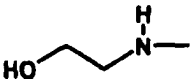
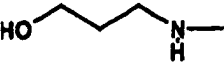
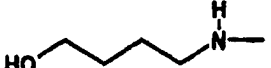
92		92	583 ([M-H] ⁻ , 100 %)
93		99	597 ([M-H] ⁻ , 100 %)
94		17	499 ([M-H] ⁻ , 100 %)
95		38	514 ([M-H] ⁻ , 100 %)
96		57	528 ([M-H] ⁻ , 100 %)
97		52	542 ([M-H] ⁻ , 100 %)

Schritt (b)

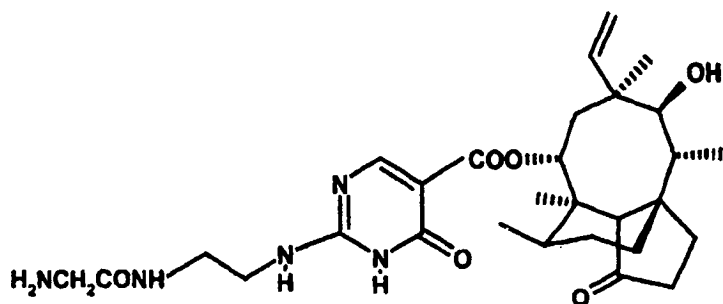


Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z
83		96	499 ([M-H] ⁻ , 100 %)

84		100	525 ([M-H] ⁻ , 50 %), 223 (100 %)
85	$\text{H}_2\text{NNH}-$	53	471 ([M-H] ⁻ , 50 %), 169 (100 %)
86		77	507 ([M-H] ⁻ , 100 %)
87	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONHNH}-$	59	528 ([M-H] ⁻ , 100 %)
88		100	569 ([M-H] ⁻ , 100 %)
89		81	564 ([M-H] ⁻ , 100 %)
90		93	561 ([M-H] ⁻ , 100 %)
91		100	547 ([M-H] ⁻ , 100 %)
92		100	569 ([M-H] ⁻ , 100 %)
93		100	583 ([M-H] ⁻ , 100 %)

94		60	485 ([M-H] ⁻ , 100 %)
95		100	500 ([M-H] ⁻ , 100 %)
96		100	514 ([M-H] ⁻ , 100 %)
97		100	528 ([M-H] ⁻ , 100 %)

Beispiel 98 – {3,4-Dihydro-2-[2-(glycylaminoethyl)amino]-4-oxo-pyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester



(a) {3,4-Dihydro-2-[2-(BOC-glycylaminoethyl)amino]-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester

Eine Lösung aus {3,4-Dihydro-2-[2-aminoethylamino]-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester (150 mg) in Dichlormethan (3 ml)/DMF (1 ml) wurde eisgekühlt, mit BOC-Glycin (53 mg), Pyridin (0,024 ml) und Dicyclohexylcarbodiimid (74 mg) behandelt und über Nacht gerührt. Es wurde EtOAc (20 ml) zugegeben, die Lösung mit Wasser (3 × 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (CHCl₃(MeOH/0,88 NH₃ wäßrig) ergab die Titelverbindung (193 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray), m/z 658 (MH⁺, 100%).

(b) {3,4-Dihydro-2-[2-(glycylaminoethyl)amino]-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester

Das Material aus Schritt (a) wurde in TFA (10 ml) aufgelöst, für 2 Stunden gehalten und verdampft. Der Rest wurde in einem Überschuß wäßrigem NaHCO₃ aufgelöst und mehrere Male mit 10% EtOH/CHCl₃ extrahiert. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (150 mg) zu ergeben.

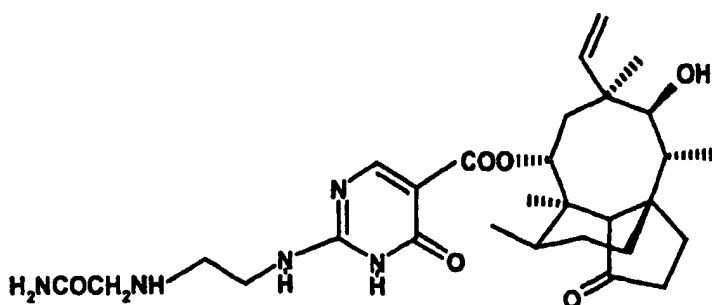
MS (-ve-Ion Elektrospray), m/z 556 ([M-H]⁻, 100%).

Beispiel 99 – [3,4-Dihydro-2-(4-glycyl-1-piperaziny)-4-oxopyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester

[0156] Herstellung gemäß dem Verfahren aus Beispiel 98.

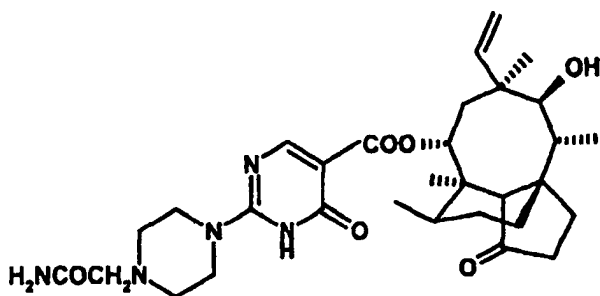
MS (-ve-Ion Elektrospray), m/z 582 ([M-H]⁻, 75%), 280 (100%).

Beispiel 100 – {3,4-Dihydro-2-[2-(carboxamidomethylaminoethyl)amino]-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester



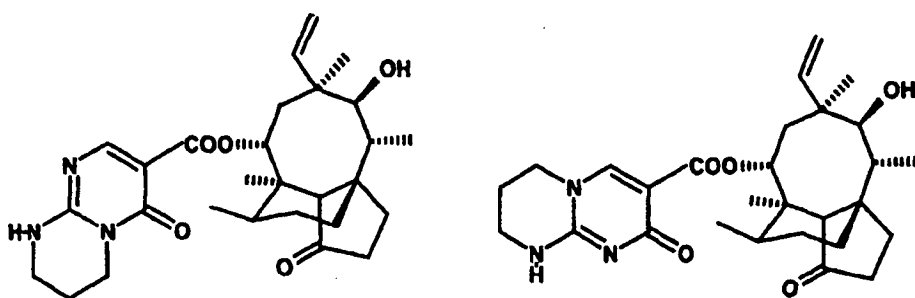
[0157] Eine Lösung aus {3,4-Dihydro-2-[2-aminoethylamino]-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure}mutilin-14-ester (150 mg) in DMF (4 ml) wurde mit K_2CO_3 (83 mg) und 2-Bromacetamid (41 mg) behandelt, über Nacht gerührt und zur Trockne verdampft. Der Rest wurde in Chloroform aufgenommen, auf eine Silicasäule aufgebracht und mit $CHCl_3/MeOH/0,88 NH_3$ (wässrig) eluiert, um die Titelverbindung (65 mg) zu ergeben.
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 556 ($[M-H]^-$, 100%).

Beispiel 101 – [3,4-Dihydro-2-(4-carboxamidomethyl-1-piperazinyl)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



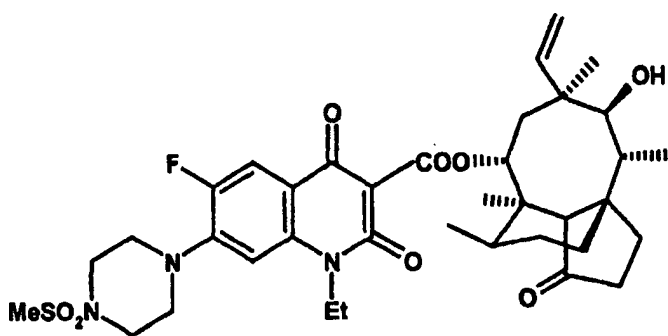
[0158] Herstellung gemäß dem Verfahren aus Beispiel 100.
MS (–ve-Ion Elektrospray) m/z 582 ($[M-H]^-$, 95%), 280 (100%).

Beispiel 102 – (4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester und (2-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



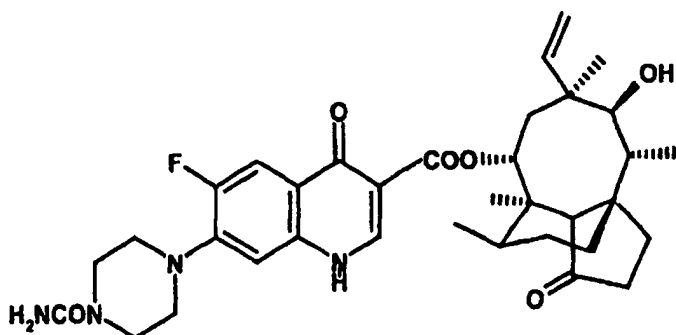
[0159] Eine Lösung aus [3,4-Dihydro-2-(3-hydroxypropylamino)-4-oxypyrimidin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxy-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutillin-14-ester (103 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Triethylamin (0,041 ml) und Methansulfonylchlorid (0,023 ml) behandelt und für 24 Stunden stehengelassen. Die Lösung wurde zu einer Silicasäule zugegeben und mit $CHCl_3/MeOH/0,88 NH_3$ (wässrig) Mischungen eluiert, um 2 Verbindungen zu trennen. Diese beiden wurden mit Säure wie in Beispiel 82 Schritt (b) behandelt, um die Titelverbindungen zu ergeben.
(4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (weniger polar, 19 mg).
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 496 ($[M-H]^-$, 100%).
UV (EtOH) λ_{max} 309 nm (ϵ 11930).
(2-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-2H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (mehr polar, 15 mg).
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 496 ($[M-H]^-$, 100%).
UV (EtOH) λ_{max} 284 nm (ϵ 7350).

Beispiel 103 – [1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-(4-methylsulfonylpiperazin-1-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0160] [1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydrochinolincarbonsäure]mutilin-14-ester (Beispiel 34) (0,1 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Triethylamin (0,025 ml) und Methansulfonylchlorid (0,014 ml) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und zur Trockene verdampft, um die Titelverbindung (0,078 g, 70%) zu ergeben. MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 758 (MOAc^- , 100%).

Beispiel 104 – [1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0161] [1-Ethyl-6-fluor-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydrochinolincarbonsäure]mutilin-14-ester (0,1 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit Trimethylsilylisocyanat (0,024 ml) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, getrennt, getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (0,088 g, 82%) zu ergeben. MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 723 (MOAc^- , 100%).

Beispiel 105 – (2-Aminonicotinsäure)mutilin-14-ester

(a) (2-Aminonicotinsäure-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Das Produkt aus Beispiel 20 (200 mg) und 32%iger wäßriger Ammoniak (10 ml) wurden über Nacht in einer Bombe bei 150°C erhitzt, abgekühlt und verdampft, um die Titelverbindung als einen braunen Feststoff (180 mg) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 455 (MH^+ , 30%), 285 (100%).

(b) (2-Aminonicotinsäure)mutilin-14-ester

Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b) umgewandelt, um die Titelverbindung zu ergeben (52%).

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 441 (MH^+ , 100%).

Beispiel 106 – (2-Methylthionicotinsäure)mutilin-14-ester

(a) (2-Methylthionicotinsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester

Das Produkt aus Beispiel 20 (200 mg) in THF (20 ml) wurde mit Natriumthiomethoxid (60 mg) behandelt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rest zwischen gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 (20 ml) und Dichlormethan (20 ml) aufgeteilt. Der organische Stoff wurde getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (100 mg) zu ergeben.

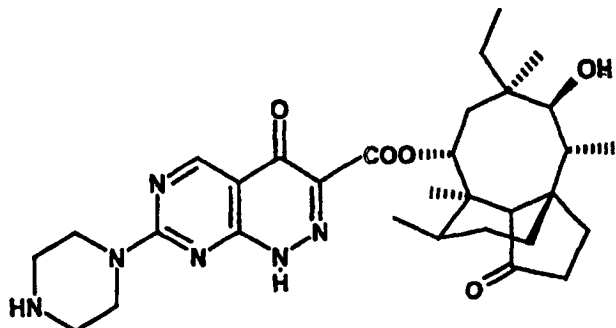
MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 486 (MH^+ , 100%).

(b) (2-Methylthionicotinsäure)mutilin-14-ester

Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b) umgewandelt, um die Titelverbindung (50%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 472 (MH^+ , 100%)

Beispiel 107 – 17-(Piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure]-19,20-dihydromutilin-14-ester



(a) (7-Methylsulfonyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester

(7-Methylthio-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester (Beispiel 8) (0,14 g) in Chloroform (10 ml) wurde mit 3-Chlorperoxybenzoesäure (0,127 g) behandelt und bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigtem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet und zur Trockne verdampft, um die Titelverbindung (0,14 g) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 573 ($[M-H]^-$, 100%).

(b) 17-(4-t-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester

(7-Methylsulfonyl-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester (0,14 g) in Ethanol (10 ml) wurde mit 1-tert-Butyloxycarbonylpiperazin (0,097 g) behandelt und unter Rückfluß für 1 Stunde erhitzt, Abkühlen gelassen und dann zur Trockne verdampft. Der Rest wurde zwischen gesättigten Natriumhydrogencarbonat und Dichlormethan aufgeteilt. Die organischen Stoffe wurden getrennt und getrocknet (Na_2SO_4), dann zur Trockne verdampft. Chromatographie, Elution mit 2:1 Ethylacetat/Hexan, ergab die Titelverbindung (0,108 g, 64%).

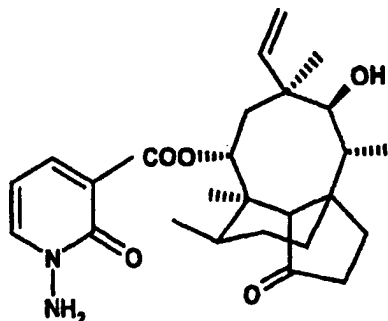
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 679 ($[M-H]^-$, 100%).

(c) [7-(Piperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure)-19,20-dihydromutilin-14-ester

Material aus Schritt (b) wurde durch das Verfahren von Beispiel 98, Schritt (b), von Schutzgruppen befreit, um die Titelverbindung (82%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 581 (MH^+ , 100%).

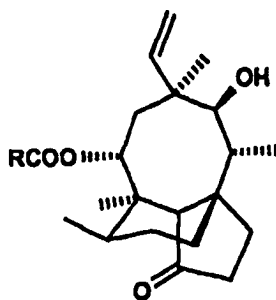
Beispiel 108 – (1-Amino-2-hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester



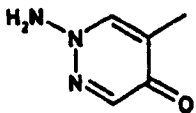
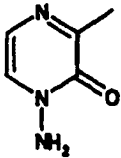
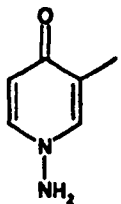
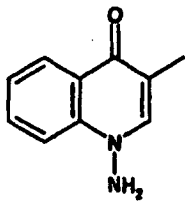
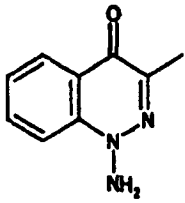
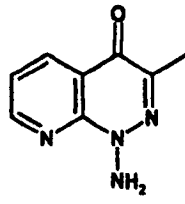
[0162] Eine Lösung aus (2-Hydroxynicotinsäure)mutilin-14-ester (70 mg) in DMF (10 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (44 mg) behandelt und für 3 Stunden gerührt. O-(2,4-Dinitrophenyl)hydroxylamin (31,6 mg) wurde zugegeben und das Rühren für 3 Tage fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde zur Trockene verdampft und der Rest chromatographiert, Elution mit EtOAc/Hexan, um die Titelverbindung (40 mg) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 515 ($MOAc^-$, 60%), 455 ($[M-H]^-$, 80%), 153 (100%).

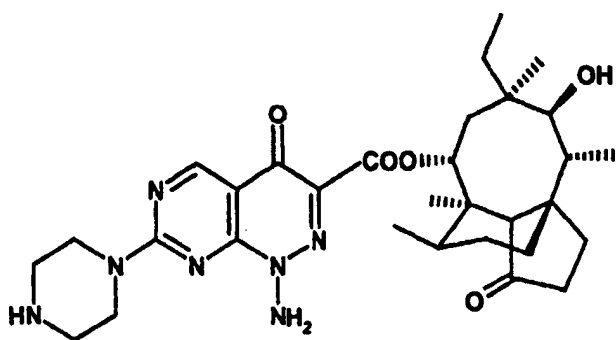
[0163] Beispiele 109–116 wurden analog zu Beispiel 108 hergestellt



Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS (-ve-Ion Elektrospray) m/z
109		83	456 ([M-H] ⁻ , 100 %)
110		71	456 ([M-H] ⁻ , 100 %)

111		64	456 ([M-H] ⁻ , 100 %)
112			456 ([M-H] ⁻ , 100 %)
113		44	455 ([M-H] ⁻ , 100 %)
114		77	505 ([M-H] ⁻ , 100 %)
115		88	506 ([M-H] ⁻ , 100 %)
116		89	507 ([M-H] ⁻ , 40 %) 109 (100%)

Beispiel 117 – [1-Amino-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure]-19,20-dihydromutilin-14-ester



(a)

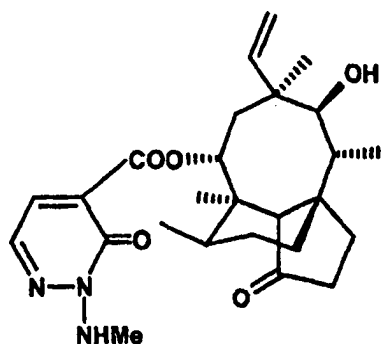
[1-Amino-4-oxo-7-(4-t-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure]-19,20-dihydromutilin-14-ester – Aminierung von [7-(4-t-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure]-19,20-dihydromutilin-14-ester (Beispiel 107, Schritt (b)) durch das Verfahren aus Beispiel 108 ergab die Titelverbindung (100%).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 694 ([M-H][–], 75%), 109 (100%).

(b) [1-Amino-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydropyrimido[4,5-c]pyridazin-3-carbonsäure]-19,20-dihydromutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren von Beispiel 98, Schritt (b), von Schutzgruppen befreit, um die Titelverbindung (38%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 596 (MH⁺, 65%), 292 (100%).

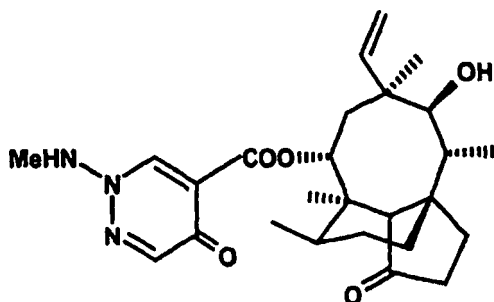
Beispiel 118 – (1,6-Dihydro-1-methylamino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0164] Eine Lösung aus (3-Pyridazinol-4-carbonsäure)mutilin-14-ester (Beispiel 14) (182 mg) in DMF (3 ml) wurde mit K₂CO₃ (110 mg) und O-(2,4-Dinitrophenyl)-N-methylhydroxylamin (T. Sheradsky, G. Salemnick und Z. Nir, Tet. (1972), 28, 3833–43) (150 mg) behandelt und 2 Tage gerührt. Die Lösung wurde zur Trockene verdampft, der Rest in EtOAc aufgenommen, 3-mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan 1:1) ergab die Titelverbindung (110 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 470 ([M-H][–], 35%), 427 (100%).

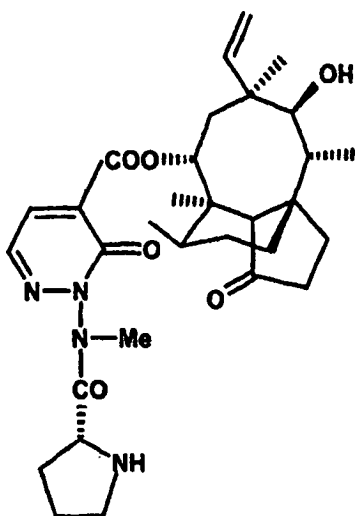
Beispiel 119 – (1,4-Dihydro-1-methylamino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0165] Die Titelverbindung wurde durch das Verfahren aus Beispiel 118 hergestellt (30%).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 470 ($[M-H]^-$, 20%), 427 (100%).

Beispiel 120 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(C)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a)

[1,6-Dihydro-1-(N-BOC-(D)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester – Eine Lösung aus (1,6-Dihydro-1-amino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester (70 mg, hergestellt aus [1,6-Dihydro-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester durch das Verfahren aus Beispiel 108) in Dichlormethan (1 ml)/DMF (1 ml) wurde eisgekühlt, mit BOC-(D)-Prolin (96 mg), Pyridin (0,036 ml) und Dicyclohexylcarbodiimid (140 mg) behandelt und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (15 ml) verdünnt, mit 0,5N HCl, Wasser und wäßrigem NaHCO_3 (jeweils 15 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie ergab die Titelverbindung (48 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 667 ($[M-H]^-$, 100%).

(b)

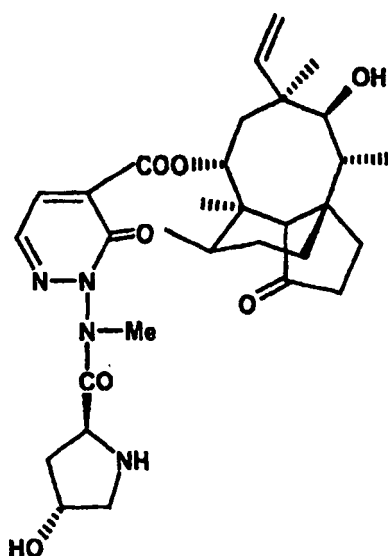
[1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-BOC-(D)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]-(3R)-3-desoxo-11-desoxy-3-methoxy-11-oxo-4-epimutilin-14-ester – Material, hergestellt wie in Schritt (a) (94 mg) in DMF (2 ml) wurde mit K_2CO_3 (21 mg) und MeI (0,0093 ml) behandelt und über Nacht gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (15 ml) verdünnt, mit Wasser (3 × 15 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc/Hexan) ergab die Titelverbindung (86 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 705 (MNa^+ , 100%), 683 (MH^+ , 15%).

(c) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(D)-prolylamino)-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (b) wurde dem Verfahren aus Beispiel 14, Schritt (b), unterworfen, um die Titelverbindung zu ergeben (70 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 569 (MH^+ , 100%).

Beispiel 121 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-trans-4-hydroxypropylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a) [1,6-Dihydro-1-(N-BOC-(L)-trans-4-hydroxypropylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Eine Lösung von (1,6-Dihydro-1-amino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester (200 mg) in Dichlormethan (3 ml)/DMF (3 ml) wurde eiskühlt, mit BOC-(L)-trans-4-Hydroxyprolylindicyclohexylaminsalz (290 mg), Pyridin (0,106 ml) und Dicyclohexylcarbodiimid (412 mg) behandelt und 2 Tage gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (20 ml) verdünnt, mit 0,5N HCl, Wasser und wäßrigem NaHCO_3 (jeweils 20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie (EtOAc) ergab die Titelverbindung (200 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 669 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%).

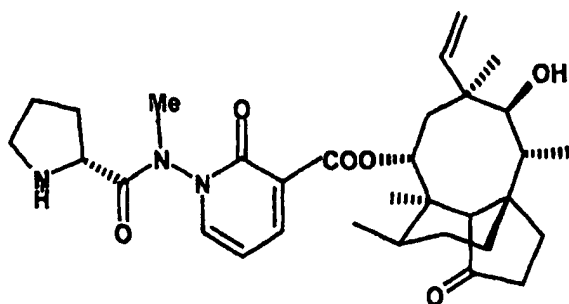
(b) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-BOC-(L)-trans-4-hydroxypropylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus (a) wurde zu der Titelverbindung durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b), umgewandelt (110 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 707 (MNa^+ , 50%), 685 (MH^+ , 15%), 283 (100%).

(c) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-trans-4-hydroxypropylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (b) wurde in TFA aufgelöst, für 1,5 Stunden stengelassen und verdampft. Der Rest wurde in Chloroform (10 ml) aufgenommen, mit wäßrigem NaHCO_3 (10 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (76 mg) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 585 (MH^+ , 100%).

Beispiel 122 – [1-(N-Methyl-N-(D)-prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a) [1-(N-BOC-(D)-Prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester – Eine Lösung aus (1-Amino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (1,83 g) in DMF (30 ml) wurde mit BOC-(D)-Prolin (1,72 g), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (165 mg) und 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (1,54 g) behandelt und 16 Stunden gerührt. Aufbereitung wie in Beispiel 120, Schritt (a), ergab die Titelverbindung (2,3 g).

MS (–ve-Ion chemische Ionisation), m/z 652 ($[\text{M}-\text{H}]^-$, 100%).

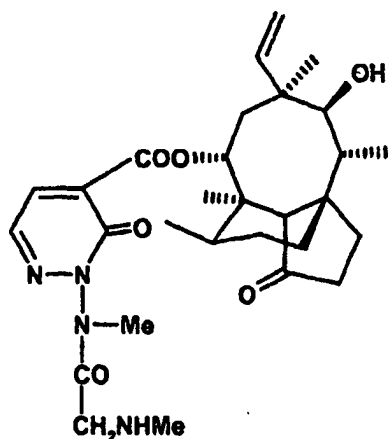
(b) [1-(N-Methyl-N-BOC-(D)-prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b), methyliert, um die Titelverbindung (59%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 690 (MNa^+ , 100%).

(c) [1-(N-Methyl-N-(D)-prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (b) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 121, Schritt (c), von Schutzgruppen befreit, um die Titelverbindung (59%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 590 (MNa^+ , 100%).

Beispiel 123 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-sarcosylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a) [1,6-Dihydro-1-bis-(BOC-sarcosyl)amino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – BOC-Sarcosin wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120 umgesetzt, um die Titelverbindung (76%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 822 (MNa^+ , 90%), 817 (MNH_4^+ , 80%), 342 (100%).

(b) [1,6-Dihydro-1-(BOC-sarcosylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) (200 mg) in Dioxan (5 ml)/Wasser (2 ml) wurde mit 2N NaOH (0,325 ml) behandelt, für 2 Stunden gerührt und mit Wasser (10 ml) und 2N HCl (0,35 ml) behandelt. Nach der Extraktion mit EtOAc (20 ml) wurde der organische Stoff getrocknet und verdampft. Chromatographie ergab die Titelverbindung (78 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 627 ($[\text{M-H}]^-$, 100%).

(c) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-BOC-sarcosylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (b) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b) methyliert, um die Titelverbindung (95%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 701 (MOAc^- , 100%), 641 ($[\text{M-H}]^-$, 20%).

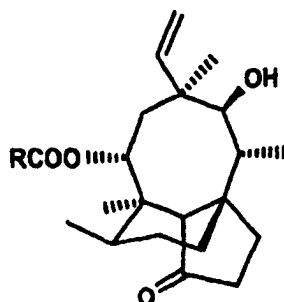
(d) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-sarcosylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material von Schritt (c) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 121, Schritt (c), von Schutzgruppen befreit, um die Titelverbindung (100%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 543 (MH^+ , 100%).

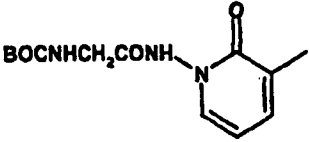
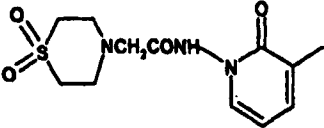
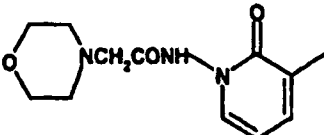
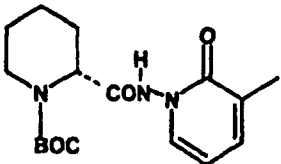
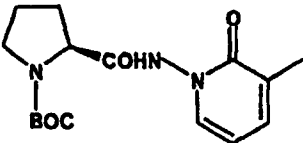
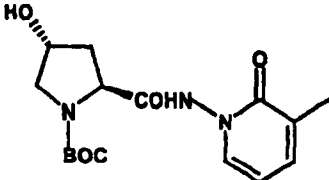
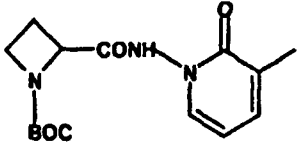
[0166] Beispiele 124–139 wurden unter Verwendung der Verfahren aus den Beispielen 120 bis 122 hergestellt.

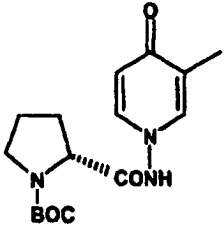
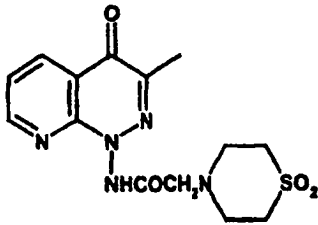
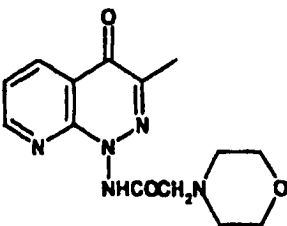
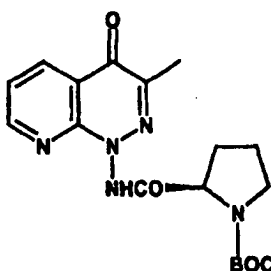
[0167] Thiomorpholin-4-essigsäure-S,S-dioxid (Beispiel 130) wurde von Maybridge Chemical Co., Tintagel erhalten; Morpholin-4-essigsäure (Beispiel 131) von J. Rautio et al., J. Med. Chem. (2000), 43(8), 1489–94 und Thietan-3-carbonsäure (Beispiel 126) von Allenmark, Acta. Chem. Scand. (1964), 18, 2197–8.

Schritt (a)

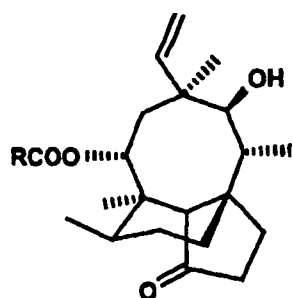


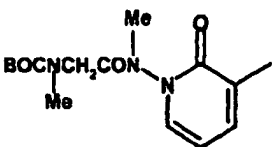
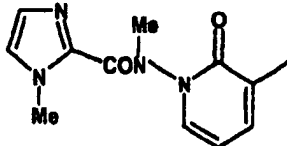
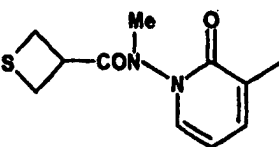
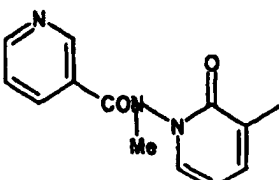
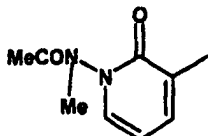
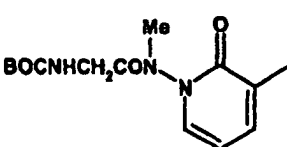
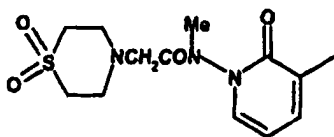
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
124		41	(-ve-Ion chemische Ionisation) 626 ([M-H] ⁻ , 100 %)
125		25	(-ve-Ion Elektrospray) 563 ([M-H] ⁻ , 100 %)
126		26	(-ve-Ion Elektrospray) 555 ([M-H] ⁻ , 100 %)
127		41	(-ve-Ion Elektrospray) 560 ([M-H] ⁻ , 100 %)
128		46	(-ve-Ion Elektrospray) 497 ([M-H] ⁻ , 100 %)

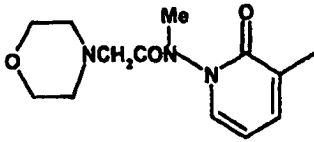
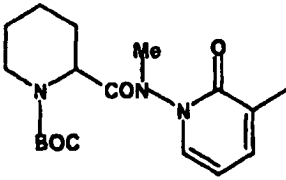
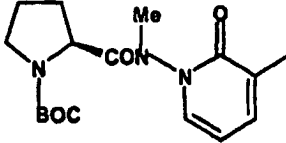
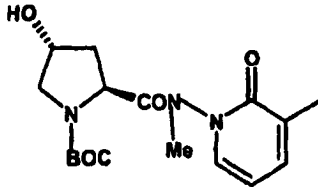
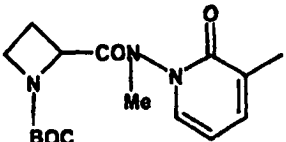
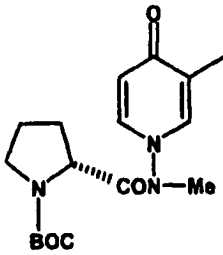
129		71	(-ve-Ion Elektrospray) 612 ([M-H] ⁻ , 100 %)
130		72	(-ve-Ion Elektrospray) 630 ([M-H] ⁻ , 100 %)
131		70	(-ve-Ion Elektrospray) 582 ([M-H] ⁻ , 100 %)
132		69	(-ve-Ion Elektrospray) 666 ([M-H] ⁻ , 100 %)
133		79	
134		54	(-ve-Ion Elektrospray) 668 ([M-H] ⁻ , 100 %)
135		65	(-ve-Ion Elektrospray) 638 ([M-H] ⁻ , 100 %)

136		27	(-ve-Ion Elektrospray) 652 ([M-H] ⁻ , 12 %), 153 (100 %)
137		41	(-ve-Ion Elektrospray) 682 ([M-H] ⁻ , 100 %)
138		53	(-ve-Ion Elektrospray) 634 ([M-H] ⁻ , 100 %)
139		75	(-ve-Ion Elektrospray) 704 ([M-H] ⁻ , 100 %)

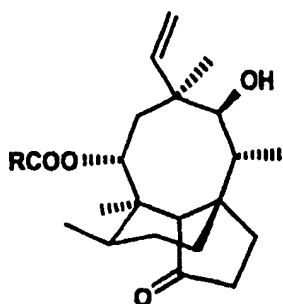
Schritt (b)

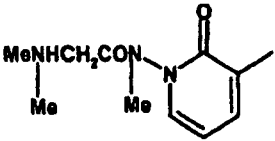
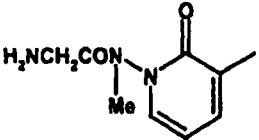
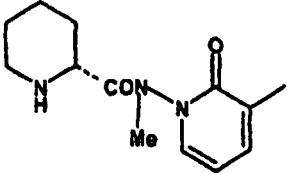
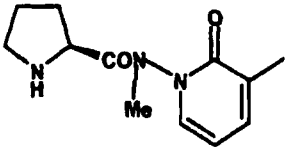
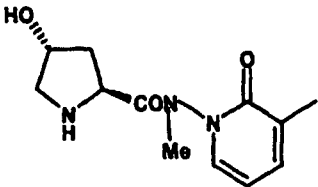
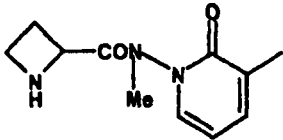
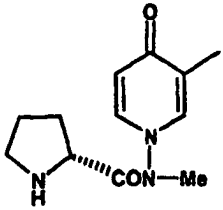


Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
124		85	(-ve-Ion chemische Ionisation), 700 (MOAc ⁻ , 100 %)
125		50	(+ve-Ion chemische Ionisation) 601 (Mna ⁺ , 100 %)
126		100	(-ve-Ion Elektrospray) 629 (MOAc ⁻ , 100 %)
127		25	(-ve-Ion Elektrospray) 638 (MOAc ⁻ , 100 %)
128		30	(-ve-Ion Elektrospray) 571 (MOAc ⁻ , 100 %)
129		23	(-ve-Ion Elektrospray) 626 ([M-H] ⁻ , 100 %)
130		54	(-ve-Ion Elektrospray) 704 (MOAc ⁻ , 100 %)

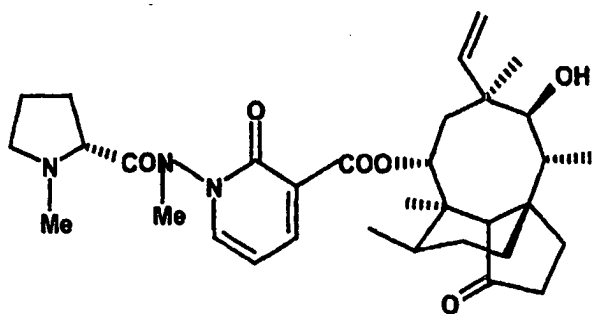
131		57	(-ve-Ion Elektrospray) 656 (MOAc ⁻ , 100 %)
132		74	(-ve-Ion Elektrospray) 740 (MOAc ⁻ , 100 %)
133		74	
134		35	
135		74	(-ve-Ion Elektrospray) 712 (MOAc ⁻ , 100 %)
136		98	(-ve-Ion Elektrospray) 726 (MOAc ⁻ , 100 %)

Schritt (c)



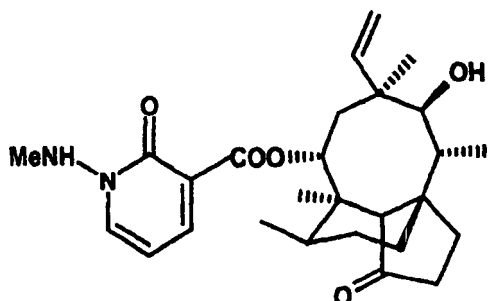
Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
124		94	(-ve-Ion chemische Ionisation) 540 ([M-H] ⁻ , 100 %)
129		62	(-ve-Ion Elektrospray) 526 ([M-H] ⁻ , 100 %)
132		30	(-ve-Ion Elektrospray) 580 ([M-H] ⁻ , 100 %)
133		50	(-ve-Ion Elektrospray) 566 ([M-H] ⁻ , 100 %)
134		60	(-ve-Ion Elektrospray) 582 ([M-H] ⁻ , 100 %)
135		66	(-ve-Ion Elektrospray) 552 ([M-H] ⁻ , 100 %)
136		94	(-ve-Ion Elektrospray) 566 ([M-H] ⁻ , 100 %)

Beispiel 140 – {1-[N-Methyl-N-(N-methyl-(D)-prolyl)amino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



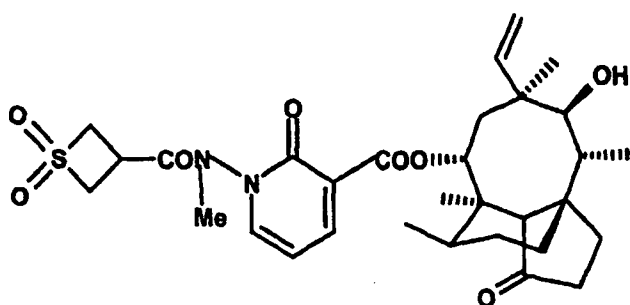
[0168] [1-(N-Methyl-N-(D)-prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester wurde durch Verfahren aus Beispiel 120 (Schritt b) methyliert. Chromatographie ergab die Titelverbindung (48%). MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 604 (MNa^+ , 100%).

Beispiel 141 – (1-Methylamino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



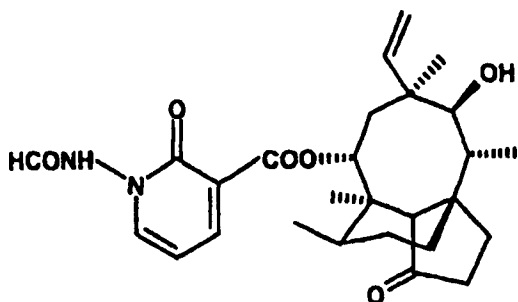
[0169] Eine Lösung aus [1-(N-Methyl-N-(D)-prolylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (65 mg) in Dioxan (1 ml)/Wasser (1 ml) wurde mit 2N NaOH (0,2 ml) behandelt und bei 60°C für 16 Stunden erhitzt. Die Mischung wurde zwischen Dichlormethan und Wasser aufgeteilt, der organische Stoff getrocknet und verdampft. Die Chromatographie ergab die Titelverbindung (8 mg).

Beispiel 142 – {1-[N-(1,1-Dioxothiethan-3-carbonyl)-N-methylamino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



[0170] Eine Lösung aus {1-[N-(Thietan-3-carbonyl)-N-methylamino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester (99 mg) in Dichlormethan (4 ml) wurde mit m-Chlorperbenzoesäure (80 mg) behandelt, 1 Stunde gerührt, mit wäßrigem $NaHCO_3$ (5 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Chromatographie ergab die Titelverbindung (48 mg). MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 625 (MNa^+ , 100%).

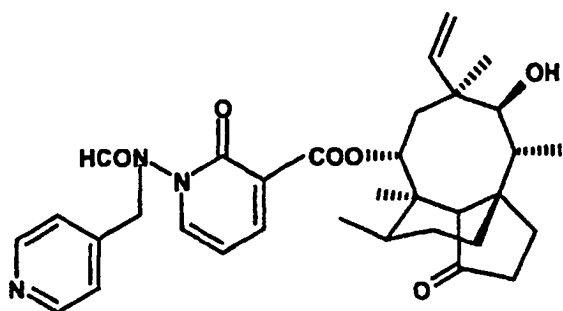
Beispiel 143 – (1-Formamido-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0171] Eine Lösung aus (1-Amino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (507 mg) in Ameisensäure (10 ml) wurde bei 0°C mit einer vorbereiteten Mischung aus Ameisensäure (20 ml) und Essigsäureanhydrid (20 ml) behandelt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Verdampfung und Chromatographie ergab die Titelverbindung (100 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 483 ($[M-H]^-$, 100%).

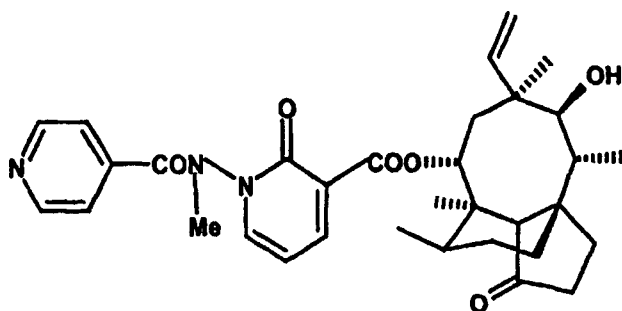
Beispiel 144 – {1-[N-Formyl-N-(4-pyridylmethyl)amino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0172] Eine Lösung aus (1-Formamido-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (100 mg) in DMF (4 ml) wurde mit K_2CO_3 (200 mg) und 4-Brommethylpyridin (260 mg) behandelt, über Nacht gerührt und zwischen Wasser und Dichlormethan (jeweils 20 ml) aufgeteilt. Das Wäßrige wurde mit Dichlormethan erneut extrahiert und der organische Stoff getrocknet und verdampft. Die Reinigung durch präparative HPLC ergab die Titelverbindung (26 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 576 (MH^+ , 40%), 231 (100%).

Beispiel 145 – [1-(N-Isonicotinoyl-N-methylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



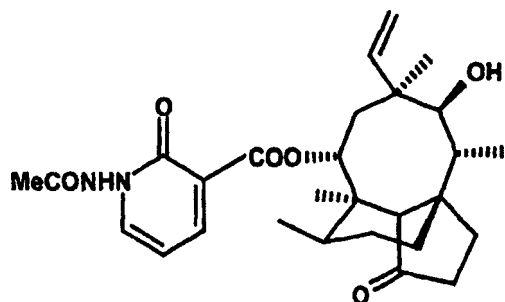
(a) [1-(N-Isonicotinoylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester – Isonicotinsäure (82 mg) in Dichlormethan (4 ml) wurde mit DMF (1 Tropfen) und Oxalylchlorid (0,15 ml) behandelt, 3 Stunden gerührt und zur Trockne verdampft. Das resultierende Säurechlorid wurde in Pyridin (10 ml) aufgelöst und mit einer Lösung aus (1-Amino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (200 mg) in Pyridin (10 ml) behandelt, über Nacht gerührt und verdampft. Chromatographie (Dichlormethan/Methanol) ergab die Titelverbindung (20 mg).

(b) [1-(N-Isonicotinoyl-N-methylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b) methyliert, um die Titelverbindung

(95%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 576 (MH⁺, 40%), 274 (100%).

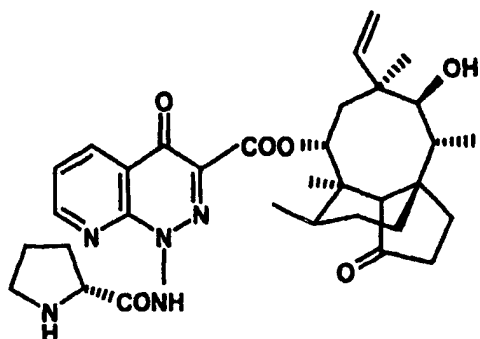
Beispiel 146 – (1-Acetamido-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



(a) (1-Diacetylamino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester – Eine Lösung aus (1-Amino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (65 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Essigsäureanhydrid (0,032 ml), Pyridin (0,056 ml) und 4-Dimethylaminopyridin (10 mg) behandelt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde verdünnt, mit 2N HCl (5 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Chromatographie ergab die Titelverbindung (36 mg).

(b) (1-Acetamido-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) in Dioxan (1 ml)/Wasser (1 ml) wurde mit 2N NaOH (0,033 ml) behandelt, das Lösungsmittel zur Trockne verdampft und der Rest chromatographiert, um die Titelverbindung (6 mg) zu ergeben.

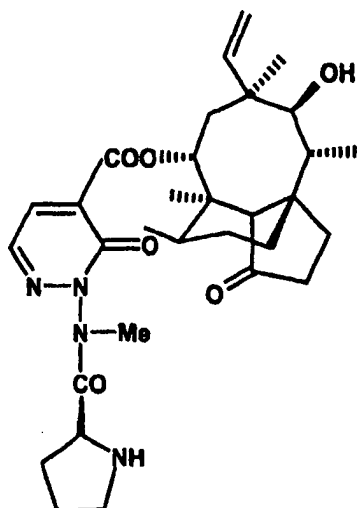
Beispiel 147 – (4-Oxo-1-(D)-proplylamino-1,4-dihydropyrido[2,3]pyridazin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0173] (4-Oxo-1-(D)-BOC-propylamino-1,4-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (Beispiel 139) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 121, Schritt (c), von Schutzgruppen befreit, um die Titelverbindung (87%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 604 ([M-H][–], 100%).

Beispiel 148 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-BOC-(L)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Eine Lösung aus (1,6-Dihydro-1-methylamino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester (90 mg) in Dichlormethan (1,3 ml)/DMF (1,3 ml) wurde eisgekühlt, mit BOC-(L)-Prolin (123 mg), Pyridin (0,046 ml) und Dicyclohexylcarbodiimid (180 mg) behandelt und über Nacht gerührt. Es wurde 4-Dimethylaminopyridin (20 mg) zugegeben, die Mischung über Nacht gerührt und entsprechend dem Beispiel 120, Schritt (a) aufbereitet, um die Titelverbindung (80 mg) zu ergeben.

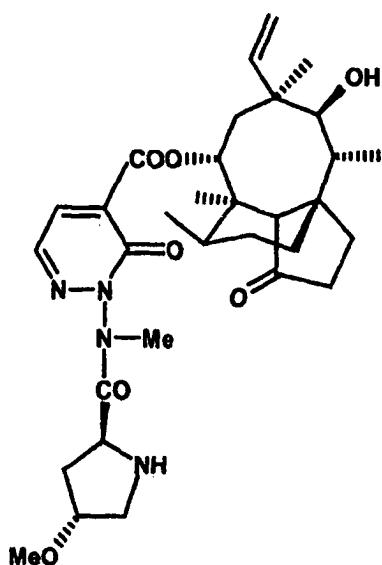
MS (–ve-Ion Elektrospray), 727 (MOAc[–], 100%), 667 ([M–H][–], 10%).

(b) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 121, Schritt (c), von Schutzgruppen befreit (100%).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 596 (MH⁺, 100%).

¹H-NMR δ (d₆-DMSO bei 80°C) inter alia: 0,66 (3H, breit d, J7,2Hz), 0,88 (3H, d, J11Hz), 1,11 (3H, s), 1,44 (3H, s), 2,42 (1H breit, s), 3,47 (1H, t, J10,0Hz), 5,0-5,2 (2H, m), 5,78 (1H, d, J13,4Hz), 6,21 (1H, dd, J28 und 18Hz), 7,79 (1H, breit s), 8,02 (1H, breit s).

Beispiel 149 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-trans-4-methoxyprolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



(a) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-BOC-(L)-trans-4-methoxyprolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – BOC-(L)-trans-4-Methoxyprolin (D. J. Kyle und R. N. Hiner, PCT Int. Appl. (1992) WO

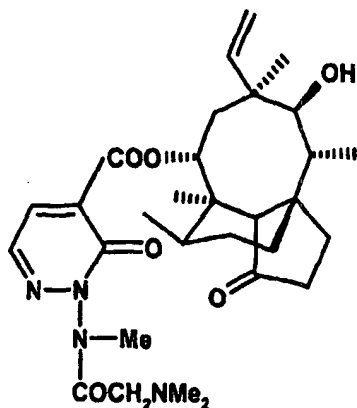
92/18155) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 148 umgesetzt, um die Titelverbindung (91%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 757 (MOAc^- , 100%).

(b) [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-(L)-trans-4-methoxypropylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester – Material aus Schritt (a) wurde durch das Verfahren aus Beispiel 121, Schritt (c) von Schutzgruppen befreit (99%).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 599 (MH^+ , 100%).

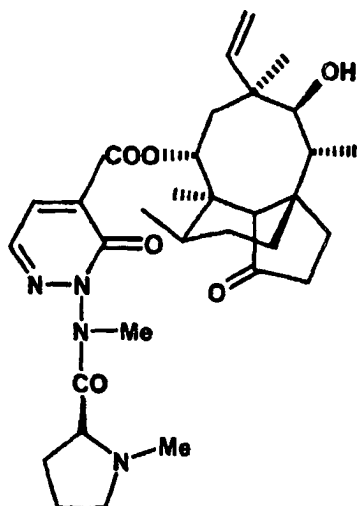
Beispiel 150 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-dimethylaminoacetyl-amino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0174] Eine Lösung aus (1,6-Dihydro-1-methylamino-6-oxopyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester (160 mg) in Dichlormethan (2 ml)/DMF (2 ml) wurde eisgekühlt, mit N,N-Dimethylglycin (103 mg), 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (136 mg) und Dicyclohexylcarbodiimid (310 mg) behandelt und 24 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit EtOAc (20 ml) verdünnt, mit wässrigem NaHCO_3 und Wasser (2×20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Chromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/0,88 \text{ NH}_3$ (wässrig)) ergab die Titelverbindung (150 mg).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 557 (MH^+ , 40%), 225 (100%).

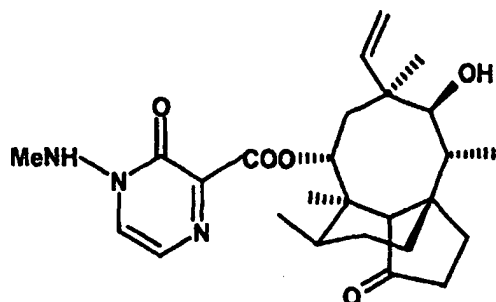
Beispiel 151 – [1,6-Dihydro-1-(N-methyl-N-1-methyl-(L)-prolylamino)-6-oxopyridazin-5-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0175] N-Methyl-(L)-prolin wurde durch das Verfahren aus Beispiel 150 umgesetzt, um die Titelverbindung (55%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray), m/z 605 (MNa^+ , 100%), 583 (MH^+ , 40%).

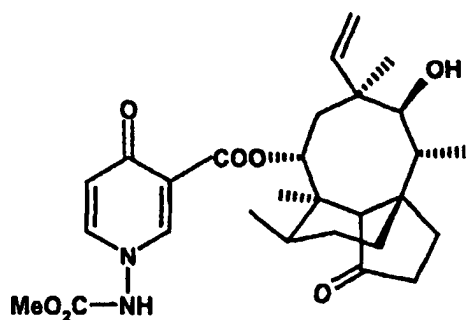
Beispiel 152 – (1-Methylamino-2-oxo-1,2-dihydropyrazin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0176] Eine Lösung aus (2-Oxo-1,2-dihydropyrazin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (93 mg) in DMF (1,5 ml) wurde mit K_2CO_3 (61 mg) und O-(2,4-Dinitrophenyl)-N-methylhydroxylamin (94 mg) behandelt, über Nacht bei Raumtemperatur, dann für 5 Stunden bei 80°C gerührt. Nach der Aufteilung zwischen $CHCl_3$ und 2N NaOH-Lösung, wurde die organische Lösung getrocknet und zur Trockene verdampft. Chromatographie ergab die Titelverbindung (19%).

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 494 (MNa^+ , 50%), 170 (100%).

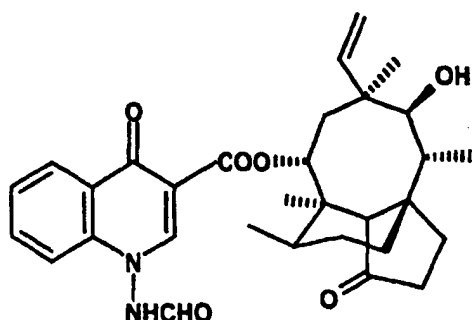
Beispiel 153 – (1-Methoxycarbonylamino-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0177] Eine Lösung aus (1-Amino-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (100 mg) in Dichlormethan (20 ml) wurde mit Triethylamin (0,029 ml) und Methylchlorformiat (0,017 ml) behandelt, 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit wäßrigem $NaHCO_3$ (20 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Chromatographie (EtOAc/Hexan 1:1) ergab die Titelverbindung (20 mg).

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 513 ($[M-H]^-$, 35%)

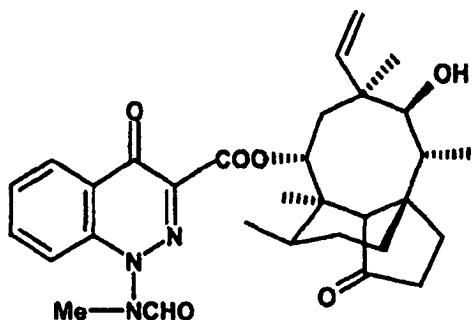
Beispiel 154 – (1,4-Dihydro-1-formamido-4-oxochinolin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0178] (1-Amino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester wurde durch das Verfahren aus Beispiel 143 formyliert, um die Titelverbindung (86%) zu ergeben.

MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 533 ($[M-H]^-$, 80%), 490 (100%).

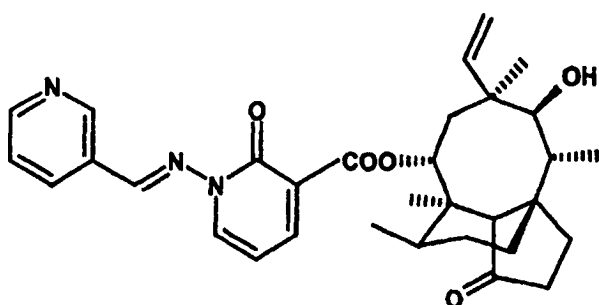
Beispiel 155 – [1,4-Dihydro-1-(N-formyl-N-methylamino)-4-oxochinolin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester



[0179] (1,4-Dihydro-1-formamido-4-oxochinolin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b) methyliert, um die Titelverbindung (36%) zu ergeben.

MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 571 (MNa⁺, 35%), 310 (100%).

Beispiel 156 – [1-(3-Pyridylmethylenamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester

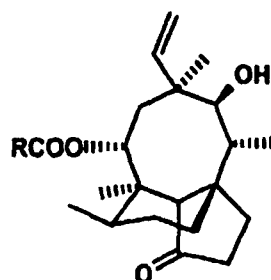


[0180] Eine Lösung aus (1-Amino-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester (536 mg) in Methanol (10 ml) wurde mit HOAc (0,5 ml) und Nicotinaldehyd (510 mg) behandelt, für 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt und verdampft. Der Rest wurde in Chloroform (20 ml) aufgenommen, mit Wasser gewaschen (20 ml), getrocknet und verdampft. Die Chromatographie ergab die Titelverbindung (380 mg).

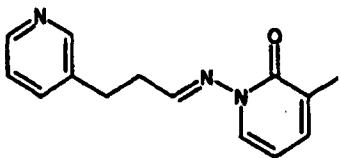
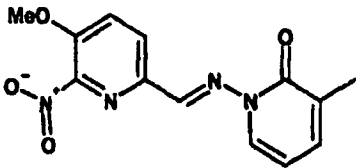
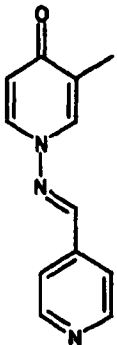
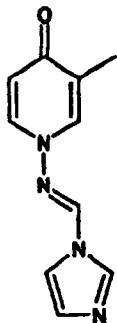
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 604 (MOAc[–], 100%).

[0181] Beispiele 157–164 wurden durch das Verfahren aus Beispiel 156 hergestellt.

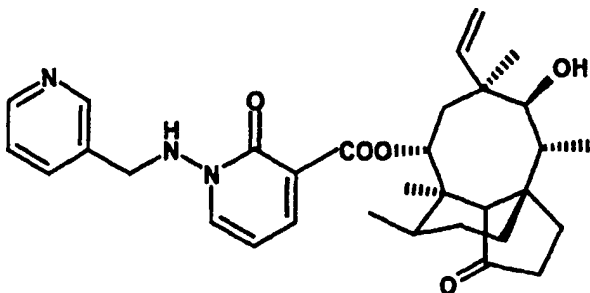
[0182] 3-(3-Pyridyl)propanal wurde gemäß N. Adje, F. Vogeleisen und D. Uguen, Tet. Lett. (1996), 37(33), 5893–6 hergestellt. 2-Dimethylaminopyridin-5-carboxaldehyd wurde gemäß I. Bennett, N. Broom, R. Cassels, J. Elder, N. D. Masson und P. O'Hanlon, Bioorg. and Med. Chem. Lett. (1999), 9(13), 1847–1852 hergestellt.



Beispiel Nr.	R	Ertrag (%)	MS m/z
157		27	(-ve-Ion Elektrospray) 533 ([M-H] ⁻ , 100 %)
158		4	(+ve-Ion chemische Ionisation) 547 (MH ⁺ , 100 %)
159		86	(+ve-Ion chemische Ionisation) 589 (MH ⁺ , 100 %)
160		34	(-ve-Ion Elektrospray) 577 ([M-H] ⁻ , 100 %)

161		68	(-ve-Ion Elektrospray) 572 ($[M-H]^-$, 100 %)
162		69	
163		80	(+ve-Ion Elektrospray) 568 (MNa^+ , 45 %), 244 (100 %)
164		53	(-ve-Ion Elektrospray) 547 ($[M-H]^-$, 100 %)

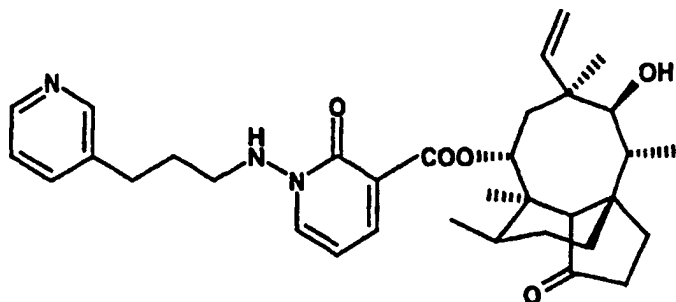
Beispiel 165 – [1-(3-Pyridylmethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0183] Eine Lösung aus [1-(3-Pyridylmethylenamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (88 mg) in Methanol (2 ml) wurde mit AcOH (0,04 ml) und Natriumcyanoborhydrid (20 mg) behandelt, bei 40°C für 30 Minuten erhitzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen. Die Mischung wurde mit Dichlormethan (10 ml) verdünnt, mit wäßrigem $NaHCO_3$ (10 ml) gewaschen, getrocknet und verdampft. Die Chro-

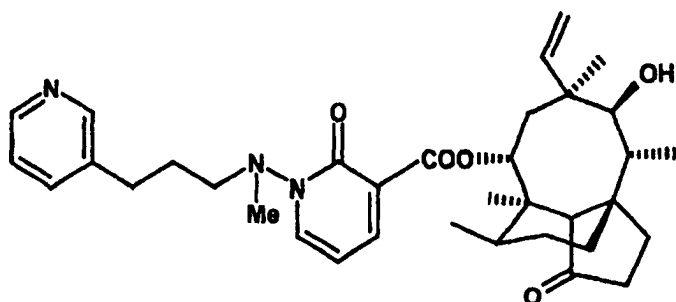
matographie (EtOAc) ergab die Titelverbindung (15 mg).
MS (–ve-Ion Elektrospray), m/z 606 (MOAc^- , 100%).

Beispiel 166 – {1-[3-(3-Pyridyl)propylamino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



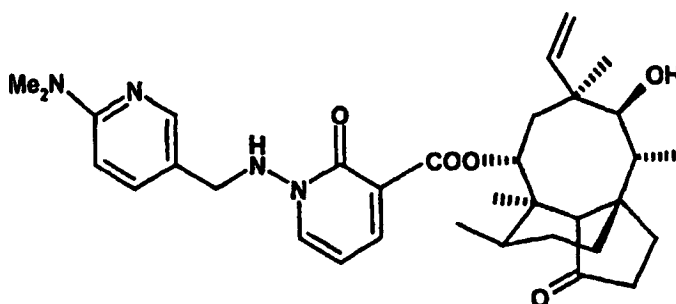
[0184] Eine Lösung aus {1-[3-(3-Pyridyl)propylamino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester (120 mg) in MeOH (2 ml)/AcOH (2 ml) wurde mit Natriumcyanoborhydrid (25 mg) behandelt, über Nacht gerührt und mit Dichlormethan (20 ml) verdünnt. Die Mischung wurde mit einem Überschuß wäßrigem NaHCO_3 gewaschen, getrocknet und verdampft, um die Titelverbindung (102 mg) zu ergeben.
MS (+ve-Ion Elektrospray) m/z 598 (MNa^+ , 100%).

Beispiel 167 – {1-[N-Methyl-N-3-(3-pyridyl)propylamino]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure}mutilin-14-ester



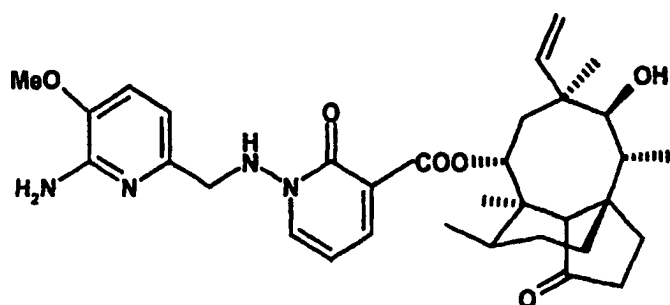
[0185] Das Produkt aus Beispiel 166 wurde durch das Verfahren aus Beispiel 120, Schritt (b) methyliert und durch präparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung (31%) zu ergeben.
MS (+ve-Ion Elektrospray), m/z 590 (MH^+ , 100%).

Beispiel 168 – [1-(6-Dimethylamino-3-pyridylmethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester



[0186] Eine Lösung aus [1-(6-Dimethylamino-3-pyridylmethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (206 mg) in MeOH (20 ml) mit 10% Pd/C (50 mg) wurde unter H_2 bei atmosphärischen Druck für 6 Stunden gerührt, durch Kieselgur gefiltert und verdampft. Die Chromatographie ergab die Titelverbindung (64 mg).
MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 591 (MH^+ , 100%).

Beispiel 169 – [1-(2-Amino-3-methoxy-6-pyridylmethylamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester

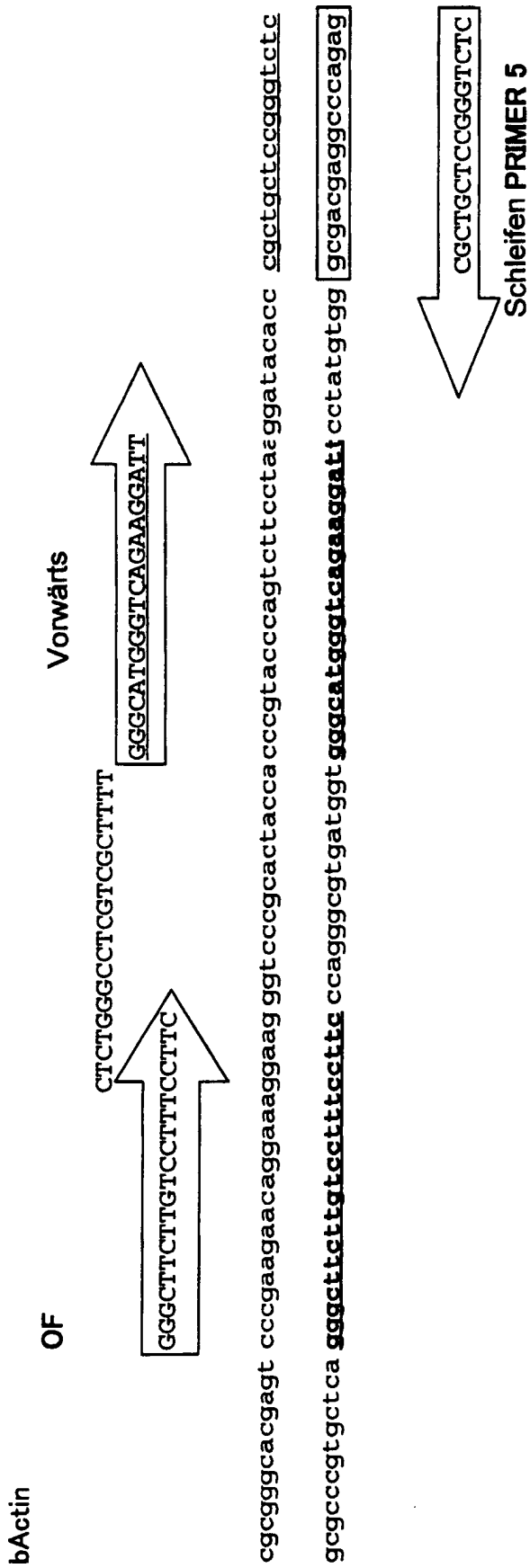


[0187] Die Titelverbindung wurde aus [1-(3-Methoxy-2-nitro-6-pyridylmethylenamino)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonsäure]mutilin-14-ester (Beispiel 162) durch das Verfahren aus Beispiel 168 hergestellt (16%). MS (+ve-Ion chemische Ionisation) m/z 615 (MNa^+ , 100%).

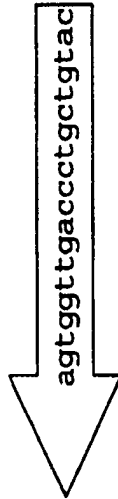
Biologische Daten

[0188] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden auf ihre antibakterielle Aktivität in einem konventionellen MIC-Assay gegen eine Bandbreite pathogener Organismen beurteilt.

[0189] Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Beispiele 1 bis 169 MICs $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ gegen *Staphylococcus aureus* Oxford, *Streptococcus pneumoniae* 1629 und *Moraxella catarrhalis* Ravasio aufwiesen.



gttctctccgtaggagtgaggacttcatgggtagctcgtgccgtagc agtggttgacccctgctgtac ctcttttagaccgtggtgtggaa
 caagagaggcatcctcaccctgaagtaccctaccccatcgagcaccgcatcg **tcaccaactgggacgacatg** gagaaaatctggcaccacacctt



TTTTGGCAGGCTACCCCAT

Rückwärts

gatgttactcgacgcacacc gaggggtccc

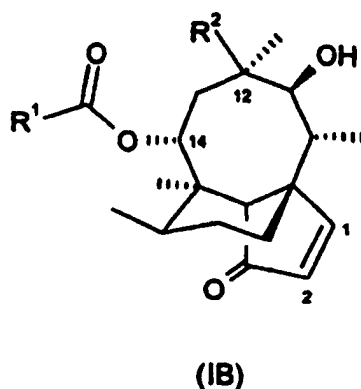
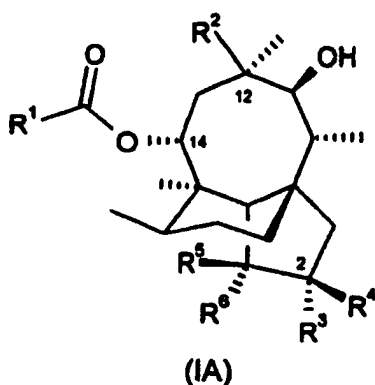
ctacaatgagctgcgtgtgg ctcccggagg

gatgttactcgacgcacacc

OR

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (IA) oder (IB):



worin:

R¹:

ein 5- oder 6-gliedriger aromatischer oder heteroaromatischer Ring ist, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend einen Substituenten, gewählt aus Halogen, R⁷O-, R⁷S- oder R⁸R⁹N- an einem Ringkohlenstoff, benachbart zum Kohlenstoff der Anbindung oder

ein 5- oder 6-gliedriger Dihydro-heteroaromatischer Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend einen Sauerstoff oder ein oder zwei Stickstoffatome und optional fusioniert an Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaryl-Ring, umfassend 1 oder 2 Stickstoffatome oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclyl-Ring, umfassend ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom und weiterhin umfassend einen Substituenten, gewählt aus Oxo oder Thioxo an einem Ringkohlenstoff, benachbart zu dem Kohlenstoff der Anbindung ist;

ein 6-gliedriger Tetrahydro-heteroaromatischer Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom, umfassend 1 oder 2 Stickstoffatome und weiterhin umfassend zwei Substituenten, unabhängig gewählt aus Oxo oder Thioxo, worin einer der Substituenten ein an einem Ringkohlenstoff benachbart zu dem Kohlenstoff der Anbindung ist; ist, oder

ein bicyclischer Heteroaryl-Ring, angebunden über ein Ringkohlenstoffatom und umfassend 9 oder 10 Ringatome und 1 bis 4 Stickstoffatome, ist;

wobei der Ring von R¹ optional weiter substituiert sein kann;

R² ist Vinyl oder Ethyl;

R³ ist H, OH oder F und R⁴ ist H oder R³ ist H und R⁴ ist F und R⁵ und R⁶ bilden zusammen eine Oxo-Gruppe; oder R³ und R⁴ ist jeweils H und R⁵ ist H oder OH und R⁶ ist H oder R⁵ ist H und R⁶ ist H oder OH;

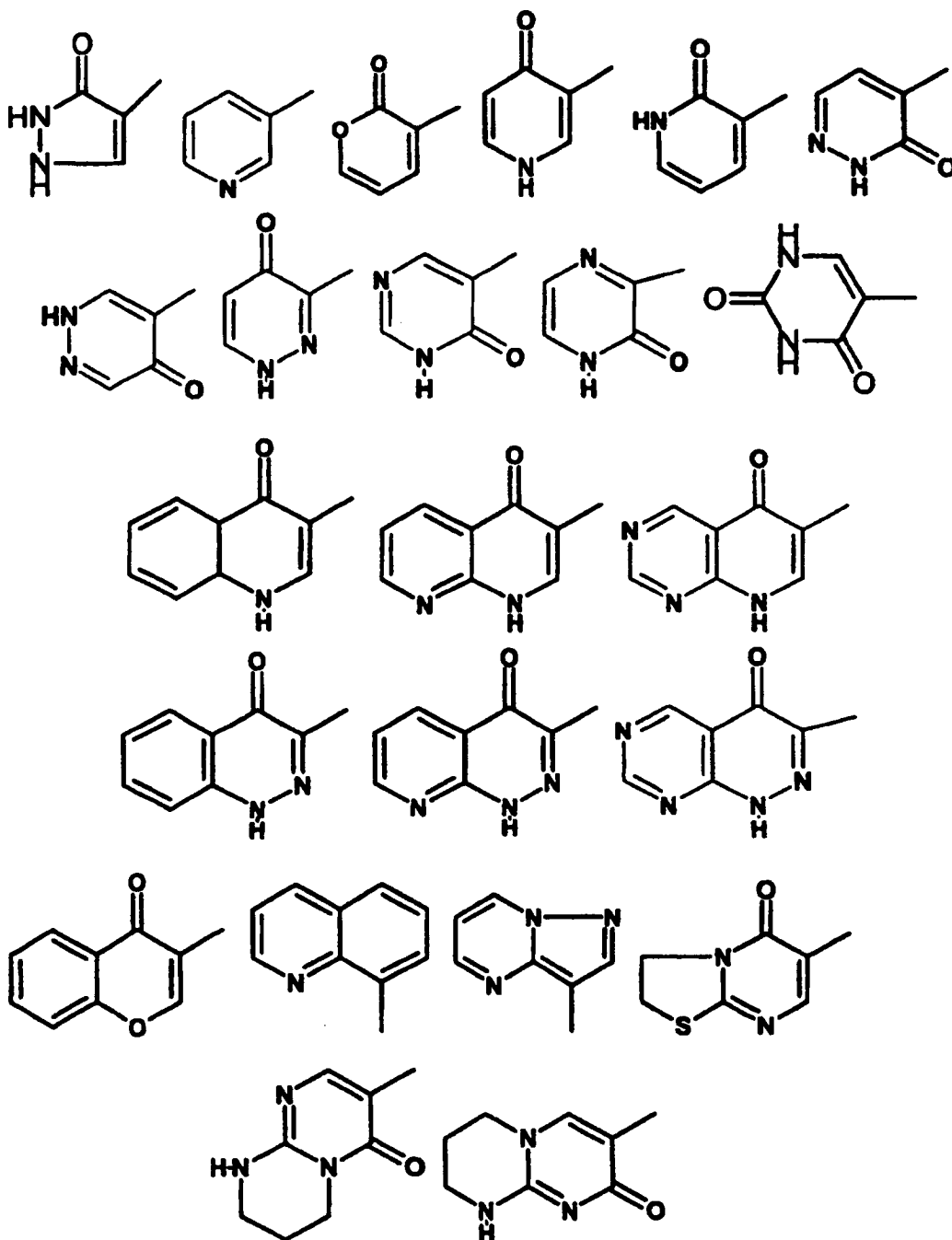
R⁷ ist optional substituiertes C₁₋₆-Alkyl und

R⁸ und R⁹ sind unabhängig gewählt aus Wasserstoff oder optional substituiertem C₁₋₆-Alkyl;

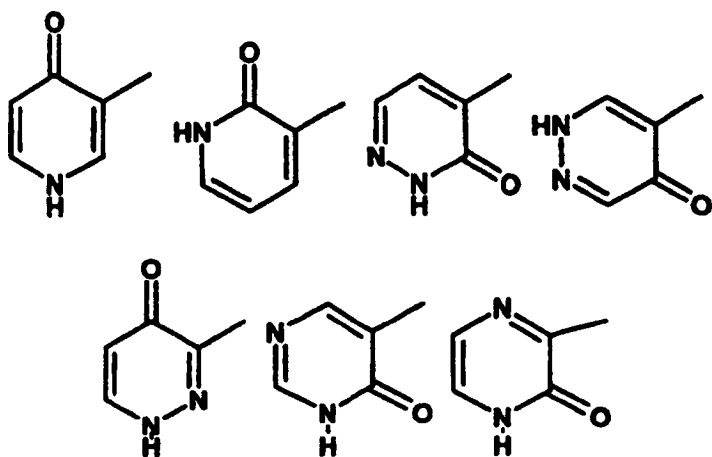
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1 wobei der Ring in R¹ gewählt ist aus Pyrazol, Pyrazin, Pyridin, Pyrimidin und Pyran, optional fusioniert mit einem 6-gliedrigen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring, optional enthaltend bis zu 2 Stickstoffatome, beispielsweise Chinolin, Azachinolon, Diazachinolon, Pyrimido[4,5-c]-pyridazin, Chroman.

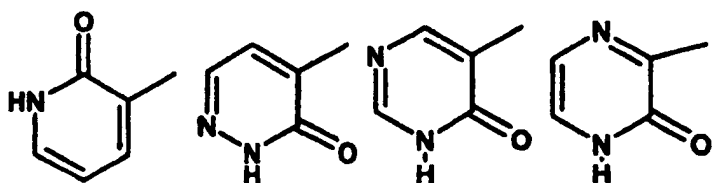
3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei der Ring in R¹ gewählt ist aus



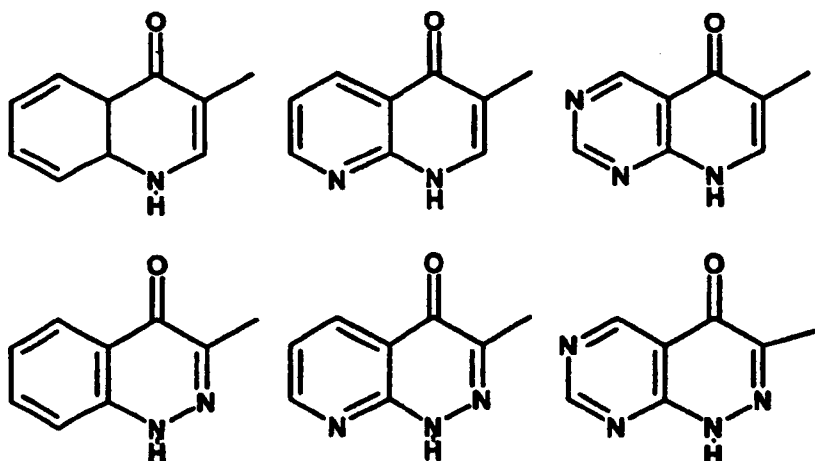
4. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Ring für R¹ gewählt ist aus:



5. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der Ring von R¹ gewählt ist aus:



6. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Ring für R¹ gewählt ist aus:



7. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, worin ein Substituent für ein Kohlenstoffatom eines Rings in R¹ gewählt ist aus (C₁₋₆)-Alkyl, (C₁₋₆)-Alkylthio, Amino, Mono- und Di-N-(C₁₋₆)-alkylamino, R¹⁰(C₁₋₆)-Alkylamino, Imidazolyl, Piperidinyl, Piperazinyl (gegebenenfalls durch R¹¹ an N substituiert), Pyridyl, Hydrazin, N-(C₁₋₃)-Alkylhydrazino, Aminomethylcarbonylhydrazino, Heterocyclyl(C₁₋₃)-alkyl, worin Heterocyclyl einen 6-gliedrigen Ring mit einem Stickstoffatom und optional einem Sauerstoff oder einem zweiten Stickstoff umfaßt, und worin:

R¹⁰ Hydroxy, Amino, Heteroaryl, worin Heteroaryl einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 oder 2 Stickstoffatomen umfaßt, Heterocyclyl, worin Heterocyclyl einen 6-gliedrigen Ring mit einem Stickstoffatom umfaßt und optional einem Sauerstoff oder einem zweiten Stickstoff, R¹¹-Amino ist, worin:

R¹¹ (C₁₋₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁₋₃)-alkyl, Carbamoyl, Methylsulfonyl, Amino(C₁₋₃)-alkylcarbonyl, zum Beispiel Glycyl, Aminocarbonyl(C₁₋₃)-alkyl ist.

8. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, worin ein Substituent für ein Stickstoffatom eines Rings in R¹ gewählt ist aus R¹²(C₁₋₆)-Alkyl (zum Beispiel R¹²(C₁₋₃)-Alkyl), Amino, Mono- oder Di(C₁₋₆)-alkylamino, N-(pyridyl(C₁₋₃)-alkyl)-N-(C₁₋₃)-alkylamino (worin Pyridyl optional substituiert ist, beispielsweise durch (C₁₋₆)-Alkoxy und/oder Amino, Mono- oder Di(C₁₋₆)-alkylamino), Acyl- oder Sulfonylamino, Acyl- oder Sulfonyl-mono(C₁₋₆)-alkylamino, optional substituiertes Phenyl, R¹³C=N-, R¹⁴(C₁₋₄)-Alkyl-N(H/Me)-, R¹⁵CON(H/Me)- und R¹⁶N(CHO)-, worin

R¹² Wasserstoff, Halogen, Nitrilo, Amino, (C₁₋₆)-Alkoxy, (C₁₋₃)-Alkoxy(C₁₋₆)-alkoxy, (C₁₋₆)-alkylcarboxy, (C₁₋₆)-Alkoxy, Heteroaryl, Heteroarylcarbonyl, Imidazolylthio, Heterocyclyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist;

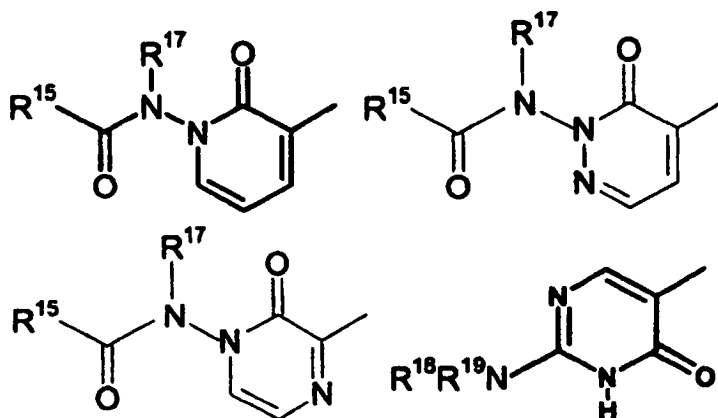
R^{13} ist (C_{0-4}) -Alkylheteroaryl, worin der Heteroaryl-Ring 5- oder 6-gliedrig ist und 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist (beispielsweise Pyridin, Pyrazin und Imidazol) und substituierbar durch 1 oder 2 Substituenten (beispielsweise durch (C_{1-6}) -Alkoxy, Nitro, Amino, (C_{1-6}) -Alkylamino, Di (C_{1-6}) -alkylamino und Oxo);

R^{14} ist (C_{1-4}) -Alkylheteroaryl, worin der Heteroaryl-Ring 5- oder 6-gliedrig ist und 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist (beispielsweise Pyridin) und substituierbar durch 1 oder 2 Substituenten (beispielsweise durch (C_{1-6}) -Alkoxy, Nitro, Amino, (C_{1-6}) -Alkylamino, Di (C_{1-6}) -alkylamino und Oxo),

R^{15} ist (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Aminomethyl, Mono- oder Dialkyl (C_{1-6}) -aminomethyl, ein 4-, 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring, umfassend ein Heteroatom, gewählt aus NH, NMe und für Pyrrolidin optional substituiert durch Hydroxy oder Methoxy, Dioxothietan, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin; und

R^{16} ist Wasserstoff, (C_{1-6}) -Alkyl, Benzyl oder Pyridinylmethyl.

9. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, worin R^1 gewählt ist aus:



worin:

R^{15} ist (C_{1-6}) -Alkyl, (C_{1-6}) -Alkoxy, Aminomethyl, Mono- oder Dialkyl (C_{1-6}) -aminomethyl, ein 4-, 5- oder 6-gliedriger heterocyclischer Ring, umfassend ein Heteroatom, gewählt aus NH, NMe und für Pyrrolidin, optional substituiert durch Hydroxy oder Methoxy, Dioxothietan, Imidazol, Pyridin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin,

R^{17} ist Wasserstoff oder (C_{1-6}) -Alkyl (beispielsweise Methyl),

R^{18} ist R^{10} (C_{1-6}) -Alkyl und R^{19} ist Wasserstoff, oder

$R^{18}R^{19}N$ - bilden einen Piperazinyl-Ring, optional substituiert am N durch R^{11} ,

worin

R^{10} Hydroxy, Amino, Heteroaryl (C_{1-3}) -alkyl ist, worin Heteroaryl einen 5- oder 6-gliedrigen Ring mit 1 oder 2 Stickstoffatomen umfaßt, Heterocyclyl (C_{1-3}) -alkyl, worin Heterocyclyl einen 6-gliedrigen Ring mit einem Stickstoffatom und optional einem Sauerstoff oder einem zweiten Stickstoff umfaßt, R^{11} -Amino,

worin

R^{11} (C_{1-3}) -Alkyl, Hydroxy (C_{1-3}) -alkyl, Carbamoyl, Methylsulfonyl, Amino (C_{1-3}) -alkylcarbonyl zum Beispiel Glycyl, Aminocarbonyl (C_{1-3}) -alkyl ist.

10. Verbindung gemäß Anspruch 9, worin der Bestandteil $R^{15}NCO$ von (D)- oder (L)-Prolin abstammt.

11. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, worin R^3 und R^4 beide Wasserstoff sind, und R^5 und R^6 zusammen eine Oxo-Gruppe bilden.

12. Verbindung gemäß Anspruch 1, gewählt aus:

(4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester;

[2-(3-Morpholino-propylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester;

(8-Ethyl-2-piperazin-1-yl-5-oxo-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure)mutilin-14-ester;

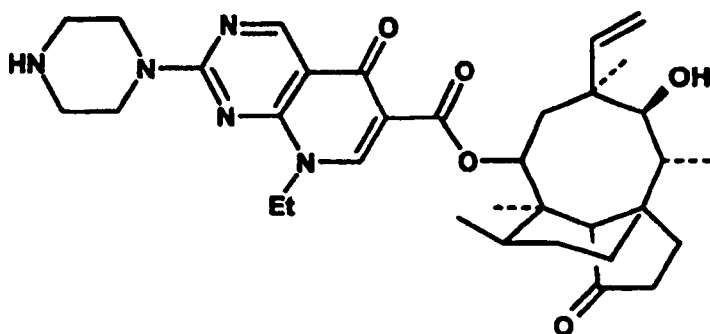
{1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(D)-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester;

{1,2-Dihydro-1-[N-methyl-N-(D)-prolylamino]-2-oxo-pyridin-3-carbonsäure)mutilin-14-ester;

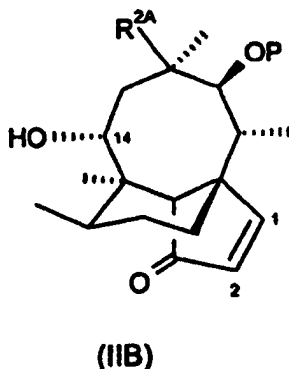
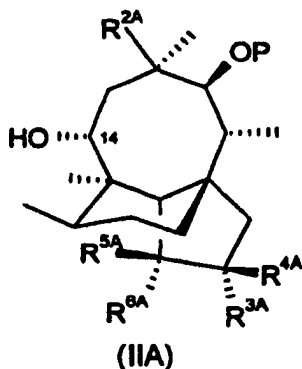
{1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(L)-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester; und

{1,6-Dihydro-1-[N-methyl-N-(L)-trans-methoxy-prolylamino]-6-oxo-pyridazin-5-carbonsäure)mutilin-14-ester.

13. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei es sich um einen (8-Ethyl-5-oxo-2-(1-piperazinyl)-5,8-dihydro-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäure)mutilin-14-ester (Beispiel 40) handelt:



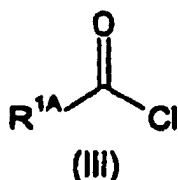
14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (IA) oder (IB) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13, das eine Umsetzung einer Verbindung der Formel (IIA) oder (IIB):



worin

P Wasserstoff oder eine Hydroxy-schützende Gruppe ist;

R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} und R^{6A} sind R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ wie definiert für die Formeln (IA) und (IB) bzw. eine in R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ umwandelbare Gruppe sind; und wie vorher definiert; mit einer Verbindung der Formel (III):



worin

R^{1A} R¹ ist, wie definiert für die Formeln (IA) und (IB) oder eine in R¹ umwandelbare Gruppe ist;

in einer Veresterungsreaktion umfaßt und danach, falls nötig, Umwandlung von P zu Wasserstoff und falls nötig, Umwandlung einer R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} und R^{6A} Gruppe in eine R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ Gruppe.

15. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein Exzipient.

16. Verbindung der Formel (I) wie definiert in einem der Ansprüche 1 bis 13 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon zur Verwendung in der Therapie.

17. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung mikrobieller Infektionen bei Tieren, insbesondere bei Menschen und bei Haussäugetern.

18. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon für die Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung oder Prävention einer wiederholt auftretenden Otitis media oder einer wiederholt auftretenden akuten bakteriellen Sinusitis beim Menschen.

19. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 oder eines pharmazeutisch an-

nehmbaren Salzes davon bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung der Haut und Weichgewebeinfektionen und bei der Behandlung von Akne beim Menschen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen