

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 752548 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 752548

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification (IPC<sup>1</sup>)  
C07J

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.09.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.09.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 13.03.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

12.09.1974 GB 7439891

(71) Hakija - Sökande - Applicant

**1 •Leo Pharmaceutical Products Ltd A/S (Loevens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab),** Industriparken 55, 2750 Ballerup,  
TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 •von Daehne, Wolf,** Danmard, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab,** Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

**Uusia fusidiinihappojohdannaisia ja niiden valmistus**

**Nya fusidinsyraderivat och deras framställning**

Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S, (Løvens Kemiske Fabrik Produktions-  
aktieselskab), DK-2750 Ballerup, Tanska

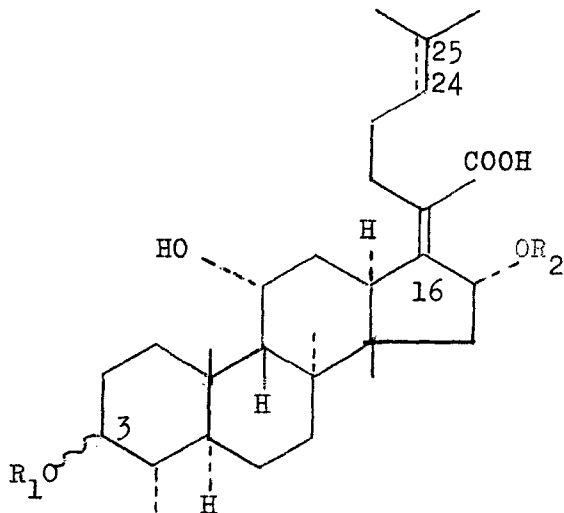
Children

Kasojen merkinnät tarkistetaan  
huolella

epi - nimistys kehoitetaan vaihtamaan  
struktuurin paremmin kuvaamaan  
 $\alpha, \beta$  -käsitteeseen.

Uusia fusidiinihappojohdannaisia ja niiden valmistus - Nya fusidinsyraderivat och deras framställning

Tämä keksintö koskee menetelmää, jolla valmistetaan uusia fusidiinihappojohdannaisia ja niiden suoloja tai helposti hydrolysoituvia estereitä. Uusien yhdisteiden yleiskaava on:



I

jossa  $R_1$  ja  $R_2$  vastaavat alkanoyyli-, ara-alkanoyyli- tai aroyyli-radikaaleja ja  $R_2$  voi olla myös vety; pilkkuviiva C-24:n ja C-25:n välillä merkitsee kaksoissidosta tai yksinkertaista sidosta, ja alltoviiva C-3:n kohdalla osoittaa, että  $OR_1$  on joko  $\alpha$ -orientoitunut tai  $\beta$ -orientoitunut. Täsmällisemmin sanoen  $R_1$  ja  $R_2$  vastaavat pientä alkanoyyliradikaali, jossa on 2 - 8 hiiliatomia kuten asetyyli-, propionyyli-, butyryyli, vale-ryyli-, pivaloyyli-, kaproyyli- tai kaprylyyliradikaaleja, aroyyli-pien-alkanoyyli-radikaalia, jonka aroyyliryhmä on yksi- tai kaksirenkainen karbosyklinen radikaali, kuten fenyyli- tai naftyyyliradikaali, ja alkanoyyli-radikaalissa on 2 - 8 hiiliatomia, ja yksi- tai kaksirenkaista, karbosyklistä aroyyli-radikaalia, kuten bentsoyyli- tai naftoyyli-radikaalia. Edellä mainituissa radikaaleissa voi olla edelleen substituentteina pienalkyyli- radikaaleja, hydroksiryhmiä tai pienalkoksiryhmiä tai halogeeniatomeja. Yhdisteiden suolat ovat erityisesti farmaseuttisesti hyväksyttäviä, myrkyttömiä suoloja, kuten alkalimetallisuoloja ja maa-alkalimetallisuoloja, esimerkiksi natrium-, kalium- tai kalsiumsuoloja, tai hopeasuoloja samoin kuin ammoniakkin tai sopivien myrkyttömien amiinien, esim. pienalkyyliamiinien, esimerkiksi trietyyliamiinin, hydroksi-pienalkyyliamiinien, esimerkiksi 2-hydroksi-etyyliamiinin, bis-(2-hydroksietyyli)-amiinin tai tri-(2-hydroksi-etyyli)-amiinin, sykloalkyyliamiinien, esimerkiksi di-sykloheksyyliamiinin, tai bentsyyliamiinien esimerkiksi N,N'-dibentsyylietyleenidiamiinin, ja dibentsyyliamiinin kanssa muodostettuja suoloja.

Helposti hydrolysoituvia estereitä voivat olla esimerkiksi alkanoylioksisalkyyli-, ara-alkanoylioksisalkyyli- ja aroylioksisalkyyliesterit, kuten asetoksimetyyli-, pivaloylioksimetyyli- ja bentsoyylioksimetyyliesterit ja vastaavat 1'-oksietyyli-johdannaiset, tai alkoksikarbonylioksisalkyyliesterit, kuten metoksikarbonylioksimetyyli-, etoksikarbonylioksimetyyli- ja vastaavat 1'-oksietyyli-johdannaiset tai ftalidiesterit, tai dialkyyliaminoalkyyliesterit, kuten dietyyliaminoetyyliesterit.

On todettu, että tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä huomattavan hyvä tulehduksia ehkäisevä vaikutus ja ne tuottavat esim. niveltulehduksesta kärsiville potilaille päivittäin sopivin annostusyksiköin annettuna ilmeistä helpotusta.

Niveltulehdus on laajalle levinnyt sairaus, joka vakavissa tapauksissa voi aiheuttaa ihmisen yleiselle terveydentilalle niin suurta haittaa, että se häiritsee hänen normaaleja toimintojaan.

Kuten hyvin tiedetään niveltulehdus on nivelten tauti, jolle on muun ohella ominaista nivelvoiteen muutokset ja muutokset nivelvoidekalvoissa, ja luiden surkastumiseen ja liikakasvuun liittyvät muutokset.

Oireina ovat liikkeen aiheuttama kipu ja nivelten turpoaminen. Kipu voi vaihdella, eräillä potilailla tauti voi edetä äärimmäiseksi epämuodostumaksi ilman vakavaa kipua, mutta tavallisesti kipu on tärkeä tekijä vaikuttaen epämuodostuman kehittymiseen koska se estää liikettä, ja nivelet pidetään asennossa, jossa helpotus on suurin.

Varsinkin vakavissa tapauksissa voi esiintyä myös erilaisia sekundaarisia oireita.

Niveltulehduksen etiologia on yhä tuntematon, mutta monia yrityksiä on tehty taudin lievittämiseksi tai parantamiseksi. Parhaiten tunnettu keino on pitkitetty hoito epästeroidaalilla, tulehduksia ehkäisevillä lääkkeillä kuten salisyylihapolla, fenylibutatsonilla tai indometasiinilla, kultapreparaateilla, kuten Myocrisin'illa, tai kortikosteroideilla. Valittavasti kuitenkin näillä lääkkeillä pitkän aikaa hoidettaessa voi ilmaantua vakavia sivuvaikutuksia.

Äskettäin reumaattisen niveltulehduksen hoidossa on saavutettu lämpäviä tuloksia fusidiinihapolla ja niitä on selostettu brittiläisen patenttihakemuksemme no. 43156/1973 täydellisessä selityksessä. Nyt esillä olevien yhdisteiden on todettu olevan tehokkaampia kuin fusidiinihappo kun niitä verrataan alkuperäiseen yhdisteeseen sekä kaniinille koekilua varten aiheutetun niveltulehduksen että rotalle apuaineella synnytetyn niveltulehduksen yhteydessä. Voi myös olla edullista, että nyt käsiteltävät yhdisteet ovat antibakteriaalisesti inaktiivisia monilukuisiin gram-positiivisiin ja gram-negatiivisiin bakteereihin nähden.

Myöskin kliinisesti keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat osoittautuneet tehokkaiksi; vaikeata niveltulehdusta sairastavaa potilasryhmää on esimerkiksi hoidettu 3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-fusidiinihapon natriumsuolalla päivittäisen annostuksen ollessa 1,5 - 3 g usean kuukauden ajan. Sekä objektiivisen että subjektiivisen arvioinnin perusteella todettiin saavutetun huomattavaa parannusta niveltulehdusoireisiin. Potilaat sietivät hyvin yhdisteitä ja ainoa havaittu sivuvaikutus oli lievä epämukavuuden tunne maha-suoli-seudussa hoidon alussa.

Ensisijainen antomuoto niveltulehdusta näillä yhdisteillä hoidettaessa on anto suun kautta, mutta eräissä tapauksissa arvokas keino on myös anto paikallisesti tai parenteraalisesti.

Hoidettaessa potilaita näillä yhdisteillä voidaan samanaikaisesti antaa muita lääkkeitä, erityisesti muita tulehduksia ehkäiseviä lääkkeitä, kuten salisyylihappoa, fenylibutatsonia, indometasiinia, tai kortikosteroideja, tai uusia yhdisteitä voidaan antaa tällaisia lääkkeitä sisältävien seospreparaattien muodossa.

Systeemisen hoidon yhteydessä päivittäinen annos on 200 milligrammaa - 4000 milligrammaa, lähinnä 500 - 2000 milligrammaa, ja annetaan

sellaisenaan tai jonakin myrkyttömänä ja farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolanaan tai jonakin helposti hydrolysoituvana esterinään.

Hoidettaessa paikallisesti sairaita niveliä niukkaliukoista aktiivista seosta on sopivinta antaa 50 - 500 mg suspensioiden muodossa.

Päivittäinen annos on sopivinta antaa annosyksikköinä 1 - 4 kertaa päivässä jatkuvasti usean kuukauden ajan, riippuen potilaan tilasta ja lääkärin ohjeiden mukaisesti.

Systemaattisen hoidon yhteydessä käytettävä sopiva annosyksikkö on 100 - 1000 milligrammaa, lähinnä 100 - 500 milligrammaa tablettien, kapselien tai ampullien muodossa, tai voidaan käyttää muita annosmuotoja jotka soveltuvat systeemiseen annostukseen, kuten vesi- tai öljysuspensioita, jotka sisältävät ainetta 20 - 250 mg millilitraa kohden, lähinnä 40 - 200 mg millilitraa kohden.

Paikallisesti hoidettaessa annosyksikkö sisältää 10 - 100 mg, injektoitavassa muodossa olevaa ainetta.

Seokset voidaan joko muokata farmaseuttisiksi antomuodoiksi kuten rakeiksi, tableteiksi, pillereiksi, drageiksi, ja peräpuikoiksi, tai seos voidaan panna lääkesäiliöihin kuten kapsleihin, tai mikäli kysymyksessä ovat seokset, ne voidaan panna pulloihin tai putkiloihin tai vastaaviin säiliöihin. Seoksen valmistamiseen voidaan käyttää farmaseuttisia orgaanisia tai epäorgaanisia, kiinteitä tai nestemäisiä kantajia, jotka soveltuvat annettaviksi suoleen, parenteraalisesti tai paikallisesti. Vesi, gelatiini, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, talkki, kasvis- ja eläinöljyt ja rasvat, bentsyylialkoholi, arabikumi, polyalkyleeniglykoli, petroligeeli, kaakaovoi, lanoliini tai muut tunnetut lääkeaineiden kantajat soveltuvat kaikki kantajiksi, jolloin apuaineina voidaan käyttää stabilisaattoreita, kostutusaineita ja emulgointiaineita, suoloja osmoottisen paineen muuttamiseksi tai puskureita seoksen sopivan pH:n varmistamiseksi.

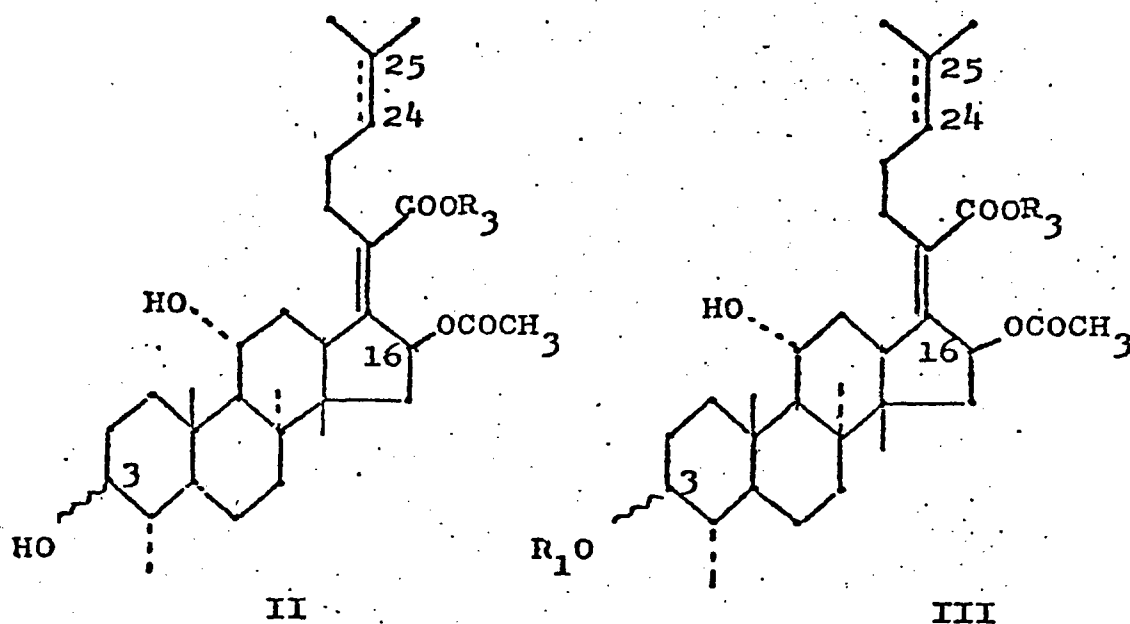
Valmistettaessa rakeita, tabletteja, kapsleita tai drageita sopiva lääke-seos sisältää 25 - 98 prosenttia keksinnön mukaisesti valmistettua aktiivista ainetta, vapaaksi hapoksi laskettuna, ja suun kautta annettavissa suspensioissa vastaava sopiva määrä on 2 - 25 prosenttia.

Parenteraalisesti käytettäessä yhdisteet annetaan lähinnä ruiskuttamalla laskimoon vesiliuosta, joka sisältää 0,1 - 2 prosenttia aktiivista ainetta, tai yhdistettä voidaan antaa ruiskuttamalla yhdisteitä lääke-seoksina, jotka sisältävät 1 - 20 prosenttia aktiivista ainetta.

Kuten edellä on mainittu, yhdisteet voidaan antaa vapaina happoina, tai farmaseuttisesti sopivien, myrkyttömien emästen suoloina, tai helposti

14

14



V

!

rolysoituvalle esteriryhmälle tai esteriryhmälle, joka voidaan poistaa hydraamalla. Estereitä valmistetaan antamalla kaavaa II vastaavan yhdisteen, jossa  $R_3$  vastaa vetyä, tai sen suolan reagoida esteröintiaineen kanssa, joka vastaa yleiskaavaa  $R_3X$ , jossa  $R_3$ :lla on edellä mainittu merkitys, mutta ei ole vety, ja X vastaa halogeeniatomia, lähinnä klooria tai bromia, orgaanisessa liuotuksessa, esim. dimetyyliformamidissa, tetrahydrofuraanissa tai asetonissa huoneen lämpötilassa tai hieman tätä korkeammassa lämpötilassa.

Kaavaa III ( $R_3 \neq H$ ) vastaavissa yhdisteissä esteriryhmän muuttaminen takaisin karboksyyli-ryhmäksi voidaan suorittaa erilaisin menetelmin  $R_3$ :n merkityksestä riippuen. Katalyyttinen hydraus, esim. käyttämällä palladium/hiili-katalysaattoria, on suositeltava jos  $R_3$  vastaa syaanometyyli-, bentsoyyl- tai substituotua bentsoyyliradikaalia, ja reaktio suoritetaan heikon emäksen kanssa alkoholiliuoksessa tai vesipitoisessa alkoholiliuoksessa lähinnä kaliumkarbonaatin metanoliliuoksessa, jos  $R_3$  vastaa alkanoyylioksimetyyli- tai aroyylioksimetyyliradikaalia.

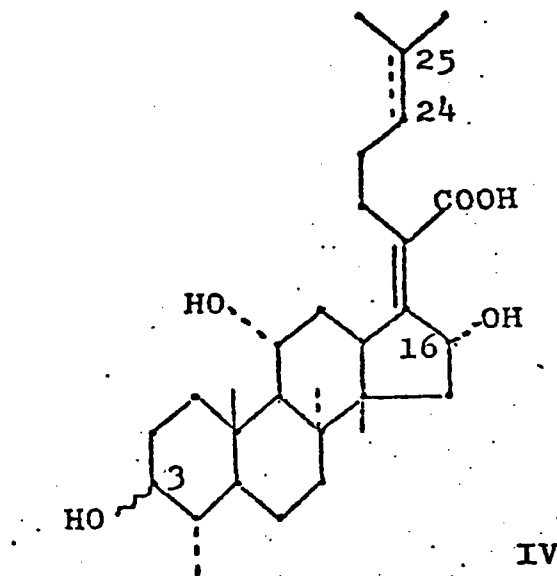
Kaavaa III vastaavat yhdisteet, 3 - O-asetyyli-fusidiinihappoa, 3-O-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoa ja vastaavia 3-epi-yhdisteitä lukuunottamatta, ovat uusia ja mielenkiintoisia välituotteita, joista eräillä on itselläänkin tulehduksia ehkäisevää vaikutusta. Nämäkin yhdisteet muodostavat osan keksinnöstä.

Seuraavassa vaiheessa kaavaa III vastaavat vapaat hapot tai niiden suolat hydrolysoidaan selektiivisesti C-16:n kohdalta, jolloin tapahtuu rakenteen inversio. Hydrolyysi suoritetaan vedessä tai veden ja sopivan orgaanisen liuotuksen kuten metanolin, etanolin tai asetonin seoksessa lievästi emäksisissä olosuhteissa pH:n ollessa lähinnä noin 7,5 - 9, esim. käyttämällä natrium- tai kaliumvetykarbonaattia, ja huoneen lämpötilassa tai tätä korkeammassa lämpötilassa, enintään noin 100°C:ssa, jolloin saadaan kaavaa I vastaavia yhdisteitä, joissa  $R_2$  on vety.

Kaavaa I vastaavia yhdisteitä, joissa  $R_2$  on muu kuin vety, saadaan sen jälkeen antamalla kaavaa I ( $R_2 = H$ ) vastaavien yhdisteiden reagoida hapon  $R_2-OH$  ( $R_2$ :n ollessa muu kuin vety) tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa.

Kaavaa I vastaavien yhdisteiden helposti hydrolysoituvia estereitä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla kirjallisuudessa selostetuilla menetelmin.

Kun  $R_1$  ja  $R_2$  vastaavat kaavassa I samaa radikaalia, näitä yhdisteitä voidaan valmistaa myös samoin menetelmin, joita on selostettu edellä asyloitaessa yleiskaavaa IV vastaavaa fusidiinihappo-johdannaisista:



jossa C-24:n ja C-25:n välillä olevalla pilkkuviivalla ja C-3:n ja hydrok-  
siryhmän välillä olevalla aaltoviivalla on edellä määritelty merkitys.

Kaavaa IV vastaavat lähtöyhdisteet ovat tunnettuja tai niitä voidaan  
valmistaa tavanomaisin analogisten tunnettujen yhdisteiden valmistusmene-  
telmin.

Kuten edellä on mainittu asyloitaessa kaavaa II ( $R_3 = H$ ) vastaavia  
yhdisteitä, voi myös olla edullista, että kaavoja I ( $R_2 = H$ ) ja IV vas-  
taavien yhdisteiden karboksyyliiryhmä muutetaan ennen asylointireaktiota  
helposti hydrolysoituviksi estereiksi tai estereiksi, jotka voidaan  
hajoittaa hydraamalla.

Keksinnön mukaisia 24,25-dihydro-yhdisteitä voidaan valmistaa myös  
hydraamalla katalyyttisesti tunnetulla tavalla vastaavia tyydyttämättö-  
miä kaavan I mukaisia yhdisteitä.

Seuraavassa esitetään muutamia esimerkkejä välituotteiden valmistuk-  
sesta, jotka kuvaavat, ~~mutta eivät rajoita~~ keksintöä.

#### Valmistus 1

##### Fusidiinihappo-asetoksimetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli fusidiinihappoa (25,84 g hemihydraattia; 0,05  
moolia) dimetyyliformamidissa (100 ml) lisättiin trietyyliamiinia (7,1 ml;  
0,05 moolia) ja 0,5 tuntia kestäneen sekoittamisen jälkeen kloorimetyyli-  
asetaatia (9,0 ml; 0,1 moolia). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa  
yön ajan. Etyyliasetaatilla (400 ml) suoritetun laimentamisen jälkeen  
lisättiin vettä (100 ml) ja trietyyliamiinia (3,35 ml; 0,025 moolia), ja  
seosta ravisteltiin vpimakkaasti. Orgaaninen kerros erätettiin, pestiin

vedellä (4 x 100 ml), kuivattiin ( $\text{MgSO}_4$ ), ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 28 g kellertävää hartsia. Raa'an aineen eetteri (150 ml)-liuos tehtiin värittömäksi käsittelemällä puuhiilellä (1,4 g) 0,5 tuntia kiehua. Jäähdyttämisen jälkeen puuhiili poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 23 g väritöntä vaahtoa. Jäännös liuotettiin di-isopropyylieetteriin (70 ml), ja raaputettaessa saostui kiteistä tuotetta. Seoksen oltua paikoillaan yön ajan siihen lisättiin sekoittaen petrolieetteriä (kp. 50 - 70°C; 70 ml), kiteet suodatettiin erilleen, pestiin di-isopropyylieetteri/petrolieetteri (1:1)-seoksella, ja kuivattiin, jolloin saatiin 18,04 g fusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä, sp. 95 - 96°C. Konsentroimalla emäliuosta saatiin vielä 3,08 g haluttua tuotetta, sp. 94 - 95°C. Analyyttinen näyte, sp. 10 - 106°C, saatiin kiteyttämällä kahdesti uudelleen di-isopropyylieetteristä.

Saatu: C 69,27, H 8,91 %

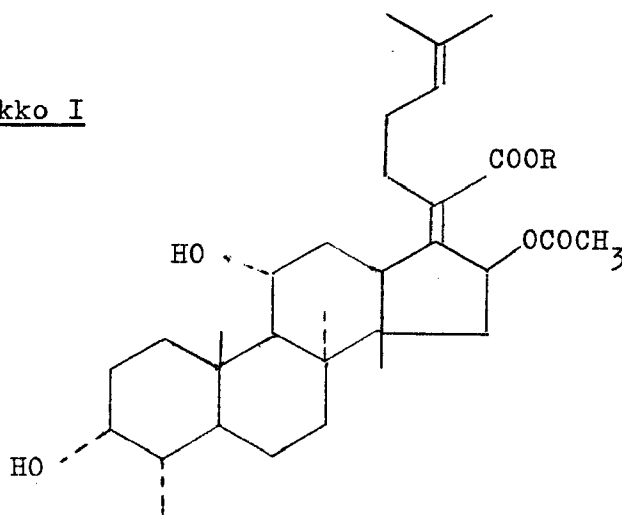
$\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{O}_8$  edellyttää C 69,12, H 9,21 %.

#### Valmistukset 2 - 5

#### Muita fusidiinihappo-estereitä

Noudattamalla valmistuksessa 1 käytettyä menettelyä, mutta korvaamalla kloorimetyyliasetaatilla taulukossa I esitetyillä esteröintireagensseilla, saatiin taulukossa I mainittuja fusidiinihappoestereitä.

Taulukko I



| Valmistus | Esteröintiaine           | Saadut yhdisteet                        |           |
|-----------|--------------------------|-----------------------------------------|-----------|
|           |                          | R                                       | Sp. (°C)  |
| 2         | kloorimetyylipivalaatti  | $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ | amorfinen |
| 3         | kloorimetyylibentsoaatti | $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$    | amorfinen |
| 4         | klooriasetonitriili      | $\text{CH}_2\text{CN}$                  | 125 - 126 |
| 5         | bentsyylibromidi         | $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$       | amorfinen |

Valmistus 63-epifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteri

Korvaamalla valmistuksen 1 mukaisessa menetelmässä käytetty fusidiinihappo 3-epifusidiinihapolla, saatiin 3-epifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteriä, sp. 184 - 186°C.

Saatu: C 69,24, H 8,91 %

$C_{34}H_{52}O_8$  edellyttää: C 69,36, H 8,90 %

Valmistus 73-epi-24,25-dihydrofusidiinihappo-syaanometyyliesteri

Noudattamalla valmistuksessa 1 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla fusidiinihappo 3-epi-24,25-dihydrofusidiinihapolla ja kloorimeytyliasetaatilla klooriasetonitriilillä, saatiin 3-epi-24,25-dihydrofusidiinihappo-syaanometyyliesteriä, sp. 174 - 176°C.

Saatu: C 70,96, H 9,21, N 2,57 %

$C_{33}H_{51}NO_6$  edellyttää: C 71,06, H 9,22, N 2,51 %

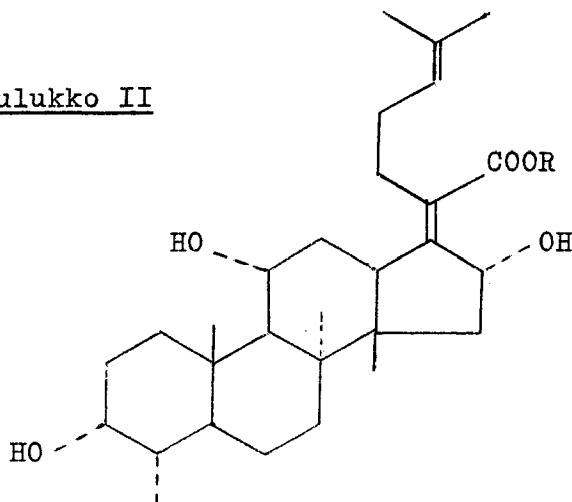
Valmistus 816-epideasetyyli-fusidiinihappo-bentsyyliesteri

16-epideasetyyli-fusidiinihappoa (9,5 g) liuotettiin metanoliin (50 ml) ja muutettiin natriumsuolaksi titraamalla 5n natriumhydroksidilla ja käyttämällä indikaattorina fenolftaleiinia. Vakuumissa suoritettua kuiviin haihduttamisen jälkeen saatu amorfinen natriumsuola liuotettiin N,N-dimetyyli-formamidiin (50 ml), lisättiin bentsyylibromidia (4,26 g), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Lisättiin vettä (100 ml) ja seos uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä (4 x 50 ml) kuivatettiin ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jällelle jäänyt hartsi liuotettiin metanoliin (50 ml), lisättiin tiputtamalla ja sekoittaen vettä (25 ml), ja raaputettaessa saostui kiteistä tuotetta. Kiteet koottiin yhteen, pestiin metanoli/vesi-seoksella 2:1, ja kuivatettiin, jolloin saatiin 9,72 g 16-epideasetyyli-fusidiinihappo-bentsyyliesteriä, sp. 94 - 96°C.

Valmistukset 9 - 12Muita 16-epideasetyyli-fusidiinihappo-estereitä

Noudattamalla valmistuksessa 8 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla bentsyylibromidi taulukossa II esitetyillä esteröintiaineilla, saatiin taulukossa II lueteltuja 16-epideasetyyli-fusidiinihappo-estereitä.

Taulukko II



| Valmistus | Esteröintiaine            | R                                       | Saadut yhdisteet<br>sp. (°C) |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------|------------------------------|
| 9         | kloorimetyyliasettaatti   | $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$             | amorfinen                    |
| 10        | kloorimetyylipivalaatti   | $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ | amorfinen                    |
| 11        | kloorimetyyllibentsoaatti | $\text{CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$    | amorfinen                    |
| 12        | klooriasetonitriili       | $\text{CH}_2\text{CN}$                  | amorfinen                    |

Keksintöä valaistetaan tämän jälkeen seuraavin ~~keksintöä rajoitta-~~  
~~mattomien~~ esimerkein, joista ilmenevät oleelliset yksityiskohdat.

#### Esimerkki 1

##### 3-O-asetyyli-16-epideastyylifusidiinihappo

Liuokseen, jossa oli natriumvetykarbonaattia (25,23 g) vedessä (2 l) lisättiin 3-O-asetyyli-16-epideastyylifusidiinihappoa (57,68 g monohydraattia), ja kun seosta oli sekoitettu 0,5 tuntia huoneen lämpötilassa, seos lämmitettiin 100°C:een sähköhauteella. Näin saatua lähes kirkasta liuosta kiehutettiin tunnin ajan, ja tänä aikana tapahtui kiteisen sivutuotteen saostuminen.

Kun tämä oli poistettu suodattamalla ja pesemällä, yhdistettyihin suodokseen ja pesunesteisiin lisättiin etyyliasettaattia (600 ml) ja seoksen näennäinen pH säädettiin 2:ksi lisäämällä sekoittaen 4n suolahappoa. Orgaanisen faasin eroittamisen jälkeen vesikerros uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (400 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin, ja liuos konsentroitiin noin 100 - 120 ml:ksi vakuumissa. Konsentraattiin lisättiin sekoittaen petrolieetteriä (kp. 50 - 70°C; 300 ml), minkä ansiosta saostui kiteistä tuotetta. Kun seosta

oli pidetty yön ajan huoneen lämpötilassa, kiteet suodatettiin erilleen, pestiin etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksella 1:4 ja kuivattiin, jolloin saatiin 20,32 g 3-O-asetyyli-16-epideasetyyliyusidiinihappoa, sp. 173,5 - 175°C. Emäliuos haihdutettiin kuiviin, saatu amorfinen jäännös (18,6 g) liuotettiin etyyliasetaattiin (40 ml), ja lisättiin petrolieetteriä (160 ml). Raaputettaessa saatiin toinen erä kiteistä tuotetta, joka suodatettiin erilleen, pestiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 0,96 g haluttua yhdistettä, sp. 171 - 173°C. Kiteyttämällä kahdesti uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta yhdistettä, sp. 177 - 178°C;  $[\alpha]_D^{20} -71^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

Saatu: C 71,96; H 9,33 %

C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>6</sub> (516,73) edellyttää: C 72,06; H 9,36 %.

### Esimerkki 2

#### 3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

Noudattamalla esimerkissä 1 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla 3-O-asetyyliyusidiinihappo 3-O-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihapolla (57,88 g) saatiin 26,58 g 3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoa, sp. 179 - 180°C. Kiteyttämällä kahdesti uudelleen etyyliasetaatti/petrolieetteri-seoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta yhdistettä, sp. 183 - 184°C;  $[\alpha]_D^{20} -60^\circ$  (c 1, CHCl<sub>3</sub>).

Saatu: C 71,69; H 9,63 %

C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>O<sub>6</sub> (518,74) edellyttää: C 71,78; H 9,72 %

### Esimerkki 3

#### 3-O-propionylyli-16-epideasetyyliyusidiinihappo

##### A. 3-O-propionylyliyusidiinihappo

Fusidiinihappoa (100 g hemihydraattia) liuotettiin seokseen, jossa oli pyridiiniä (75 ml) ja propionihappoanhydridiä (75 ml). Seoksen oltua paikoillaan 16 tuntia huoneen lämpötilassa se kaadettiin sekoittaen jääveteen (noin 1,2 l), jolloin saostui öljymäistä tuotetta. Vesikerros poistettiin dekantoimalla ja öljymäinen jäännös pestiin dekantoimalla veden kanssa (3 x 400 ml). Jällelle jääneeseen hartsiin lisättiin metanolia (250 ml) ja sekoitettaessa 0,5 tuntia 40°C:ssa muodostui kiteistä tuotetta. Seoksen jäähtyttyä huoneen lämpöiseksi kiteet koottiin talteen, pestiin metanoli/vesi-seoksella 4:1, ja kuivattiin, jolloin saatiin 87,3 g 3-O-propionyliyusidiinihappoa, sp. 171 - 173°C. Lisättäessä vettä (noin 40 ml) yhdistettyihin suodokseen ja pesunesteisiin saatiin toinen erä (21,1 g) haluttua tuotetta, sp. 170 - 172°C. Kiteytettäessä uudelleen kahdesti metanolivesiseoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta yhdistettä,

sp. 175 - 176°C.

Saatu: C 67,05; H 9,14; H<sub>2</sub>O 5,37 %  
 $C_{34}H_{52}O_7 \cdot 2 H_2O$  (608,82) edellyttää: C 67,07; H 9,27; H<sub>2</sub>O 5,92 %.

B. 3-O-propionyyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappo

Noudattamalla esimerkissä 1 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla 3-O-asetyyli-16-fusidiinihappo 3-O-propionyyli-16-fusidiinihapolla, saatiin 3-O-propionyyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappoa, sp. 171 - 173°C. Kiteytettäessä kahdesti uudelleen etyyliasetatti/petrolieetteri-seoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta ainetta, sp. 177 - 178°C.

Saatu: C 72,24; H 9,40 %  
 $C_{32}H_{50}O_6$  (530,75) edellyttää: C 72,41; H 9,50 %

Esimerkki 4

3-O-butyryyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappo

A. 3-O-butyryli-16-fusidiinihappo

Noudattamalla esimerkin 3 A mukaista menettelyä, mutta korvaamalla propionihappoanhydridi voihiappoanhydridillä, saatiin 3-O-butyryli-16-fusidiinihappoa, sp. 160 - 161°C.

Saatu: C 71,67; H 9,30 %  
 $C_{35}H_{54}O_7$  (586,82) edellyttää: C 71,64; H 9,28 %

B. 3-O-butyryyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappo

Korvaamalla esimerkissä 1 käytetty 3-O-asetyyli-16-fusidiinihappo 3-O-butyryli-16-fusidiinihapolla saatiin 3-O-butyryyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappoa, sp. 145 - 146°C.

Saatu: C 72,88; H 9,45 %  
 $C_{33}H_{52}O_6$  (544,78) edellyttää: C 72,55; H 9,45 %.

Esimerkki 5

3-O-bentsoyyli-16-epideasetyyli-16-fusidiinihappo

A. 3-O-bentsoyyli-16-fusidiinihappo-asetoksimetyyli-esteri

Sekoitetuun liuokseen, jossa oli fusidiinihappo-asetoksimetyyli-esteriä (35,3 g; 60 mmoolia) metyleenikloridin (60 ml) ja pyridiinin (40 ml) seoksessa, lisättiin 0°C:ssa liuos, jossa oli bentsoyylikloridia (6,9 ml; 90 mmoolia) metyleenikloridissa (20 ml). Kun seosta oli sekoitettu 0°C:ssa 30 minuuttia, jäädytyslaite poistettiin, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan. Lisättiin jäävettä (400 ml), ja seos uutettiin eetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteet pestiin laimealla suolahapolla (pyridiinin poistamiseksi), vedellä, 0,5-normaalilla natriumvetykarbonaatin vesiliuoksella, ja vedellä, kuivatettiin, ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jälelle jäänyt öljy kiteytettiin

eetteri/petrolieetteri-seoksesta, jolloin saatiin 37,8 g 3-bentsoyylifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteriä, sp. 156 - 158°C. Kiteyttämällä uudelleen samoista liuottimista saatiin analyyttinen näyte, sp. 158 - 160°C.

Saatu: C 70,89; H 7,99 %

$C_{41}H_{56}O_9$  (692,90) edellyttää: C 71,07; H 8,15 %.

#### B. 3-O-bentsoyylifusidiinihappo

Liuokseen, jossa oli 3-O-bentsoyylifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteriä (32,4 g; 40 mmoolia) metanolissa (200 ml), lisättiin kaliumkarbonaattia (17,3 g; 125 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 30 minuuttia. Kun suurin osa liuottimesta oli poistettu vakuuissa, jäänöksen lisättiin etyyliasetaattia (200 ml) ja vettä (200 ml), ja sekoitettu seos tehtiin happameksi laimealla suolahapolla. Orgaaninen faasi eroitettiin, vesifaasi uutettiin uudelleen etyyliasetaatilla (100 ml) ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Saatu amorfinen jäännös liuotettiin metyleenikloridiin (100 ml), lisättiin di-isopropyylieetteriä (200 ml), ja kun metyleenikloridi oli poistettu tislaamalla, saostui kiteistä tuotetta. Kiteen suodattiin erilleen, pestiin di-isopropyylieetterillä, ja kuivattiin, jolloin saatiin 27,5 g 3-O-bentsoyylifusidiinihappoa, sp. 184 - 186°C. Kiteytettäessä uudelleen metyleenikloridi/isopropyylieetteri-seoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta yhdistettä, sp. 188 - 189°C.

Saatu: C 73,23; H 8,37 %

$C_{38}H_{52}O_7$  (620,83) edellyttää: C 73,51; H 8,44 %.

#### C. 3-O-bentsoyylil-16-epideasetyylifusidiinihappo

Korvaamalla esimerkin 1 menetelmässä käytetty 3-O-asetyylifusidiinihappo 3-O-bentsoyylifusidiinihappolla, saatiin 3-O-bentsoyylil-16-epideasetyylifusidiinihappoa, sp. 119 - 122°C.

#### Esimerkki 6

#### 3-O-pivaloyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo

#### A. 3-O-pivaloyylifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteri

Noudattamalla esimerkissä 5 A selostettua menetelmää, mutta korvaamalla bentsoyylikloridi pivaloyylikloridilla, saatiin 3-O-pivaloyylifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteriä, sp. 150 - 152°C.

Saatu: C 69,48; H 8,94 %;

$C_{39}H_{60}O_9$  (672,91) edellyttää: C 69,61; H 8,99 %.

B. 3-0-pivaloyylifusidiinihappo

Korvaamalla esimerkin 5 B mukaisessa menetelmässä käytetty 3-O-bentsoyylifusidiinihappo-asetoksimetyyliesteri 3-O-pivaloyylifusidiinihappo-asetoksi-metyyliesterillä, saatiin 3-O-pivaloyylifusidiinihappoa, sp. 179 - 181°C.

Saatu: C 71,55; H 9,56 %  
 $C_{36}H_{56}O_7$  (600,84) edellyttää: C 71,96; H 9,40 %.

C. 3-O-pivaloyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo

Noudattamalla esimerkissä 1 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla 3-O-asetyylifusidiinihappo 3-O-pivaloyylifusidiinihapolla, saatiin 3-O-pivaloyyli-16-epideasetyylifusidiinihapoa, sp. 172 - 174°C.

Saatu: C 72,83; H 9,56 %  
 $C_{34}H_{54}O_6$  (558,81) edellyttää: C 73,08; H 9,74 %.

### Esimerkki 7

3-O-asetyyli-16-epi-24,25-dihydrofusidiinihappo

16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoa (30 g) liuotettiin seokseen, jossa oli pyridiiniä (60 ml) ja etikkahappoanhydridiä (60 ml). Seoksen oltua paikoillaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa, se kaadettiin jääveteen (noin 1 l), ja muodostunut öljymäinen sakka uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 250 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin laimealla suolahapolla (pyridiinin poistamiseksi), ja sen jälkeen vedellä, ja kuivattiin. Alkoi kiteytyä väritöntä tuotetta ja seosta pidettiin jääkaapissa yön ajan. Kiteet suodatettiin erilleen, pestiin etyyliasetaatilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 10,82 g 3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo-laktonia, jota muodostui sivutuotteena.

Suodoksen etyyliasetaattiliuos uutettiin 0,5-norm. natriumhydroksidilla (2 x 100 ml) ja pestiin vedellä neutraaliksi. Yhdistettyihin vesifaa-seihin lisättiin etyyliasetaattia (200 ml), ja seoksen näennäinen pH säädettiin arvoon 2 lisäämällä sekoittaen 4n suolahappoa. Orgaaninen kerros eroitettiin, pestiin vedellä, kuivattiin, ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa, jolloin saatiin 17,6 g amorfista tuotetta. Jäännös liuotettiin metanoliin (150 ml), ja lisättäessä sekoittaen vettä (50 ml), saostui kiteistä tuotetta. Kiteet suodatettiin erilleen, pestiin metanoli/vesi-seoksella 3:1, ja kuivattiin, jolloin saatiin 13,62 g 3-O-asetyyli-16-epi-24,25-dihydrofusidiinihappoa, sp. 171 - 172°C. Kiteyttämällä uudelleen metanoli/vesi-seoksesta saatiin analyttistä tuotetta, sp. 173 - 174°C.

Saatu: C 69,35; H 9,31 %  
 $C_{33}H_{52}O_7 \cdot 0,5 H_2O$  (569,79) edellyttää C 69,56; H 9,38 %.

Esimerkki 83-O-asetyyli-16-deasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksi-24,25-dihydrofusidiinihappoA. 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo-bentsyyliesteri

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappoa (10,33 g; 20 mmoolia) ja trietyyliamiinia (4,2 ml; 30 mmoolia) N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin bentsyylibromidia (3,57 ml; 30 mmoolia). Muutaman minuutin kuluttua alkoi saostua kiteistä trietyyliammoniumbromidia, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Suspensio laimennettiin metanolilla (50 ml), ja saatiin kirkas liuos. Sekoitettuun liuokseen lisättiin tiputtamalla vettä (50 ml), ja raaputettaessa saostui kiteistä tuotetta. Kun seosta oli sekoitettu vielä 30 minuuttia, kiteet kerättiin yhteen, pestiin metanoli/vesi-seoksella 1:1 (3 x 10 ml), ja kuivatettiin, jolloin saatiin 9,98 g 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo-bentsyyliesteriä, sp. 108 - 109°C.

B. 3-O-asetyyli-16-desasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksifusidiinihappo-bentsyyliesteri

Liuos, jossa oli fenyyliasetyylikloridia (3,0 ml; 22,5 mmoolia) metyleenikloridissa (10 ml) lisättiin tiputtamalla 5°C:ssa sekoitettuun liuokseen, jossa oli 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo-bentsyyliesteriä (9,11 g; 15 mmoolia) metyleenikloridin (15 ml) ja pyridiinin (10 ml) seoksessa. Lisäyksen päätyttyä poistettiin jäähdytyshaude ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yön ajan. Lisättiin jäävettä (noin 100 ml), ja seos uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin laimealla suolahapolla, vedellä, 0,5-norm. natriumvetykarbonaatilla, ja vedellä, kuivatettiin, ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa. Jällelle jäänyt keltainen öljy tehtiin värittömäksi käsittelemällä puuhiilellä (1 g) kiehuvaan eetteriin (100 ml) 2 tuntia. Puuhiili poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin kuiviin. Näin saatu amorfinen jäännös kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 8,22 g 3-O-asetyyli-16-desasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksifusidiinihappo-bentsyyliesteriä, sp. 133 - 137°C. Kiteytettäessä uudelleen metanolista saatiin analyytisesti puhdasta yhdistettä, sp. 140 - 141°C.

Saatu: C 76,21 %, H 8,33 %

C<sub>46</sub>H<sub>60</sub>O<sub>7</sub> (724,99) edellyttää: C 76,21 %, H 8,34 %

C. 3-O-asetyyli-16-deasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksi-24,25-dihydrofusidiinihappo

Liuokseen, jossa oli 3-O-asetyyli-16-deasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksifusidiinihappo-bentsyyliesteriä (3,63 g; 5 mmoolia) dioksaanissa (50 ml)

lisättiin 10-prosenttista palladium-hiili-katalysaattoria, ja seosta ravisteltiin vetyatmosfäärissä 40 minuuttia. Katalysaattori suodatettiin pois, pestiin dioksaanilla, ja yhdistetyt suodos ja pesunesteet haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Näin saatu amorfinen jäännös kiteytettiin eetteri/petrolieetteri-seoksesta, jolloin saatiin 2,54 g 3-O-asetyyli-16-desasetoksi-16 $\alpha$ -fenyyliasetoksi-24,25-dihydrofusidiinihappoa, sp. 163 - 164°C.

#### Esimerkki 9

##### 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihapon natriumsuola

Esimerkin 1 mukaisen hapon kiteistä natriumsuolaa saatiin titraamalla liuosta, jossa oli 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappoa (20,67 g) metanolissa (80 ml), 2n natriumhydroksidin metanoliliuoksella ja käyttämällä indikaattorina fenolftaleiinia, laimentamalla 2-butanonilla (400 ml), ja konsentroimalla saatu seos vakuuissa noin 200 ml:ksi. Seoksen oltua 30 minuuttia paikoillaan, kiteet suodatettiin erilleen, pestiin 2-butanonilla ja sen jälkeen eetterillä, ja kuivattiin, jolloin saatiin 21,2 g 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihapon natriumsuolaa, sp. 183 - 185°C. Kiteytettäessä uudelleen metanoli-2-butanoni-seoksesta saatiin analyyttisesti puhdasta yhdistettä, sp. 184 - 186°C.

Saatu: C 68,10; H 8,91; H<sub>2</sub>O 1,67 %  
 C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>O<sub>6</sub>Na. 0,5 H<sub>2</sub>O edellyttää: C 67,98; H 8,83; H<sub>2</sub>O 1,65 %.

#### Esimerkki 10

##### 3-O-propionyyli-16-epideasetyylifusidiinihapon natriumsuola

Esimerkin 3 mukaisen hapon kiteistä natriumsuolaa valmistettiin titraamalla liuosta, jossa oli 3-O-propionyyli-16-epideasetyylifusidiinihappoa (21,23 g) metanolissa (100 ml) 2n natriumhydroksidin metanoliliuoksella fenolftaleiinia vastaan, lisäämällä di-isopropyylieetteriä (400 ml), ja konsentroimalla saatu seos noin 150 ml:ksi vakuuissa. Kun seosta oli pidetty jääkaapissa yön ajan, kiteet koottiin talteen, pestiin di-isopropyylieetterillä, ja kuivattiin, jolloin saatiin 20,55 g 3-O-propionyyli-16-epideasetyylifusidiinihapon natriumsuolaa, sp. 179 - 182°C. Kiteyttämällä uudelleen metanoli/di-isopropyylieetteriseoksesta, saatiin analyyttisesti puhdas näyte, jonka sp. oli 181 - 184°C.

Saatu: C 67,67; H 9,32 %  
 C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>6</sub>. H<sub>2</sub>O edellyttää: C 67,34; H 9,01 %.

#### Esimerkki 11

##### 3-O-asetyyli-16-epi-24,25-dihydrofusidiinihapon natriumsuola

Esimerkin 7 mukaisen hapon kiteistä natriumsuolaa saatiin titraamalla liuosta, jossa oli 3-O-asetyyli-16-epi-24,25-dihydrofusidiinihappoa (11,22 g) metanolissa (75 ml), 2n natriumhydroksidin metanoliliuoksella ja

käyttämällä indikaattorina fenolftaleiinia, poistamalla liuotin vakuuissa, ja liuottamalla saatu amorfinen tuote asetoniin (100 ml). Kiteet suodattettiin erilleen, pestiin asetonilla, ja kuivattiin, jolloin saatiin 10,86 g 3-O-asetyyli-epi-24,25-dihydrofusidiinihapon natriumsuolaa, sp. 177 - 179°C.

Saatu: C 65,67; H 8,73; H<sub>2</sub>O 3,49 %  
 $C_{33}H_{51}O_7Na \cdot H_2O$  edellyttää: C 65,97; H 8,89; H<sub>2</sub>O 3,00 %.

#### Esimerkki 12

##### 3-epi-O-asetyyli-16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

Noudattamalla esimerkissä 1 selostettua menetelmää, mutta korvaamalla 3-O-asetyylifusidiinihappo 3-epi-O-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihapolla, saatiin 3-epi-O-asetyyli-16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoa, sp. 122 - 125°C.

Saatu: C 69,08; H 9,95 %  
 $C_{31}H_{50}O_6 \cdot H_2O$  edellyttää: C 69,37; H 9,77 %.

#### Esimerkki 13

##### 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo-bentsoyylisimetyyliesteri

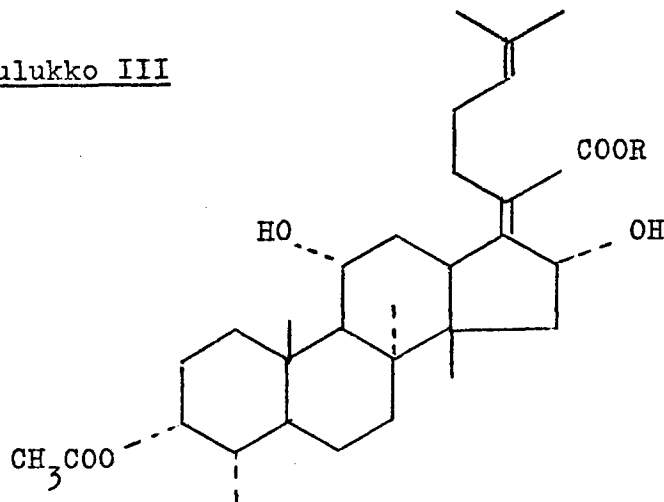
Liukokseen, jossa oli 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihapon natriumsuolaa (5,48 g; 10 mmoolia hemihydraattia) N,N-dimetyyliformamidissa (50 ml), lisättiin kloorimetyylibentsoaattia (1,59 ml; 11 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Eetterillä (200 ml) suoritettua laimentamisen jälkeen seos pestiin vedellä (4 x 50 ml, 2 x 25 ml), kuivattiin, ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 6,4 g haluttua yhdistettä hartsimaisena aineena. Puhdistamalla kuivakolonnikromatografiaa käyttäen silikageelillä (liuotinsysteemi: petrolieetteri-etyyliasetatti 7:3) saatiin puhdasta 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappo-bentsoyylisimetyyliesteriä värittömänä, amorfisena tuotteena.

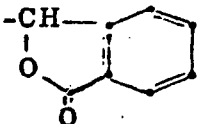
NMR-spektrissä (CD<sub>3</sub>Cl) oli juovat kohdilla  $\alpha$  = 0,76 (s, 3H; CH<sub>3</sub>-18), 0,93 (d, J=6, 3H; CH<sub>3</sub>-30), 0,97 (s, 3H; CH<sub>3</sub>-19), 1,48 (s, 3H; CH<sub>3</sub>-32), 1,54 ja 1,65 (2 bs, 6H; CH<sub>3</sub>-26 ja CH<sub>3</sub>-27), 2,07 (s, 3H; CH<sub>3</sub>CO C-3:n kohdalla), 3,35 (m, 1H; CH-13), 4,33 (m, 1H; CH-11), 4,81 (m, 1H; CH-16), 4,96 (m, 1H; CH-3), 5,10 (m, 1H; CH-24), 6,05 ja 6,13 (2d, J=5, 2H; O-CH<sub>2</sub>-O), 7,25-7,67 (m, 3H; arom. CH), ja 7,92-8,20 (m, 2H; arom. CH) ppm. Tetrametyylisilaania käytettiin vertailussa.

#### Esimerkit 14 - 19

##### Muita 3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-fusidiinihapon estereitä

Korvaamalla esimerkin 13 mukaisessa menetelmässä käytetty kloorimetyyli-bentsoaatti taulukossa III mainituilla esteröintiaineilla, saatiin taulukossa III lueteltuja 3-O-asetyyli-16-epideasetyylifusidiinihappoestereitä.

Taulukko III

| Esimerkki | Esteröintiaine                    | Saadut yhdisteet<br>R                                                                |
|-----------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 15        | kloorimetyyliasettaatti           | $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$                                                          |
| 16        | kloorimetyylipivalaatti           | $\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$                                              |
| 17        | 1-kloorietyyli-etyyli-karbonaatti | $\begin{array}{c} \text{-CHOCOOCH}_2\text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$     |
| 18        | bromiftalidi                      |  |
| 19        | N,N-dietyyliaminoetyyli-kloridi   | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$                             |

Esimerkki 20Tablettien valmistus

|                     |       |
|---------------------|-------|
| Esimerkin 9 yhdiste | 200 g |
| Avicel PH 101       | 100 g |
| STA-Rx 1500         | 100 g |
| Magnesiumstearaatti | 10 g  |

3-O-asetyyli-16-epideasetyyli-fusidiinihapon natriumsuola, Avicel ja STA-Rx sekoitetaan yhteen, seulotaan 0,7 mm:n seulan läpi ja sekoitetaan sen jälkeen magnesiumstearaatin kanssa. Seos puristetaan tableteiksi, joista kukin painaa 410 mg.

Esimerkki 21Suspension valmistus

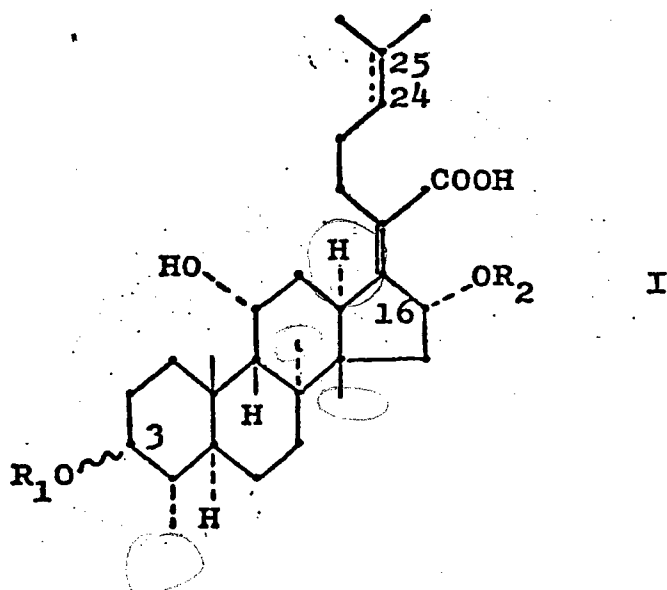
|                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| Esimerkin 1 yhdiste          | 5,00 g                 |
| Sitruunahappo                | 0,45 g                 |
| Natriummonovetyfosfaatti     | 0,70 g                 |
| Sakkaroosi                   | 25,00 g                |
| Tween 80                     | 0,05 g                 |
| Kaliumsorbaatti              | 0,20 g                 |
| Na-karboksimetyyliselluloosa | 0,50 g                 |
| Puhdistettua vettä           | qs. 100 ml suspensiota |

Kiteet jauhetaan hienoksi ja suspendoidaan liuokseen, jossa on  
 sitruunahappoa, natriummonovetyfosfaattia, sakkaroosia, kaliumsorbaattia  
 ja Tween 80:tä 50 ml:ssa vettä, tarvittaessa lievästi lämmittäen.  
 Na-karboksimetyyliselluloosa liuotetaan 20 ml:aan kiehuvaa vettä. Jääh-  
 dyttämisen jälkeen se lisätään muiden ainesten joukkoon. Suspensio  
 homogenisoidaan sekoittimessa ja lopuksi lisätään puhdistettua vettä  
 kunnes kokonaistilavuudeksi saadaan 100 ml.

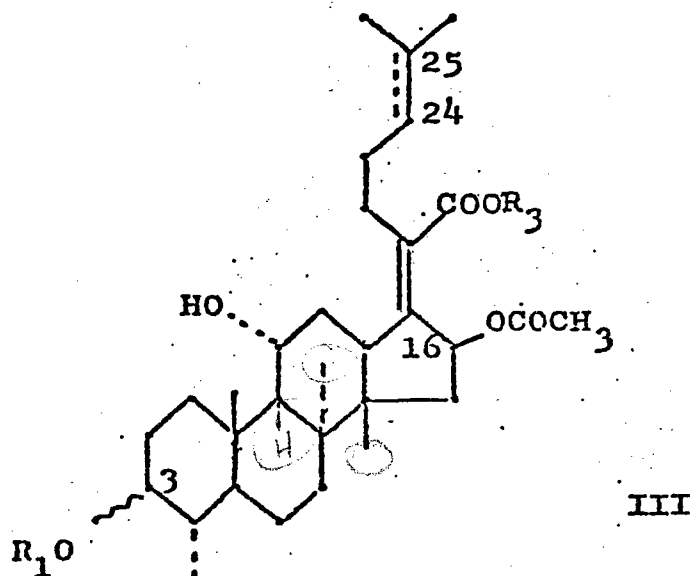
## Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen, jonka yleiskaava on

kaavat  
tarkistettava  
VOCELLESESTI

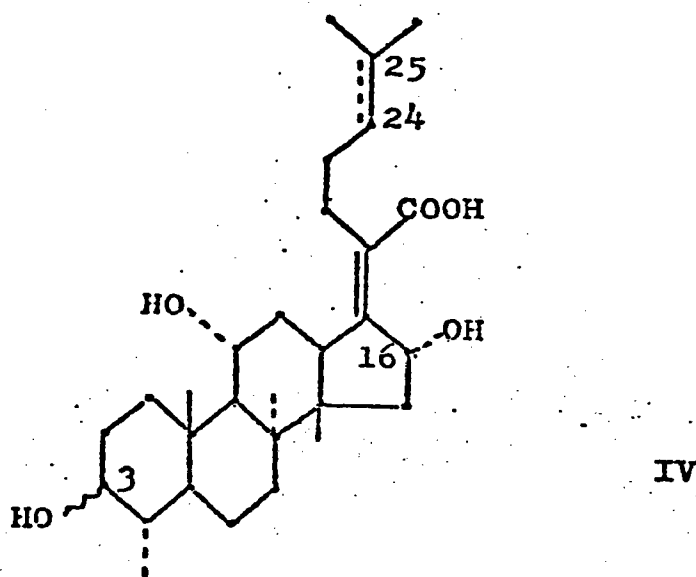


missä, jossa  $R_1$  ja  $R_2$  vastaavat pienalkanoyyli-radikaalia, jossa on 2 - 8 hiili-  
atomia, yksi- tai kaksirenkaista, karbocyklistä aryylipienalkanoyyli-  
radikaalia, tai yksi- tai kaksirenkaista, karbocyklistä aroyyli-radi-  
kaalia; ja  $R_2$  vastaa myös vetyä; pilkkuviiva C-24:n ja C-25:n välillä  
merkitsee kaksoissidosta tai yksinkertaista sidosta; ja aaltoviiva  
C-3:n kohdalla merkitsee, että  $OR_1$  on  $\alpha$ - tai  $\beta$ -orientoitunut; ja sen  
farmaseuttisesti hyväksyttävien, myrkyttömien suolojen tai helposti  
hydrolysoituvien esterien valmistamiseksi, joka mainittu menetelmä  
on tunnettu siitä, että siinä hydrolysoidaan selektiivisesti  
yhdistettä, joka vastaa kaavaa III:



jossa  $R_1$ :llä, C-24:n ja C-25:n välillä olevalla pilkkuviivalla ja C-3:n kohdalla olevalla aaltoviivalla on edellä määritelty merkitys, ja  $R_3$  on vety, ja sen jälkeen saatu kaavaa I, jossa  $R_2$  on vety, vastaava yhdiste valinnaisesti asyloidaan joko hapolla  $R_2$ -OH,  $R_2$ :n ollessa edellä määritelty, vetyä lukuunottamatta, tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella.

2. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, joka vastaa patenttivaatimuksen 1 kaavaa I, jossa  $R_1$  ja  $R_2$  ovat identtisiä radikaaleja, t u n n e t t u siitä, että menetelmässä asyloidaan fusidiinihappojohdannainen, joka vastaa kaavaa IV:



jossa C-24:n ja C-25:n välissä olevalla pilkkuviivalla ja C-3:n kohdalla olevalla aaltoviivalla on patenttivaatimuksessa 1 määritelty merkitys, karboksyylihapolla  $R_1$ -OH tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella.

3. Patenttivaatimuksen 1 yleiskaavaa I vastaava yhdiste; ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät, myrkyttömät suolat tai helposti hydrolysoituvat esterit.

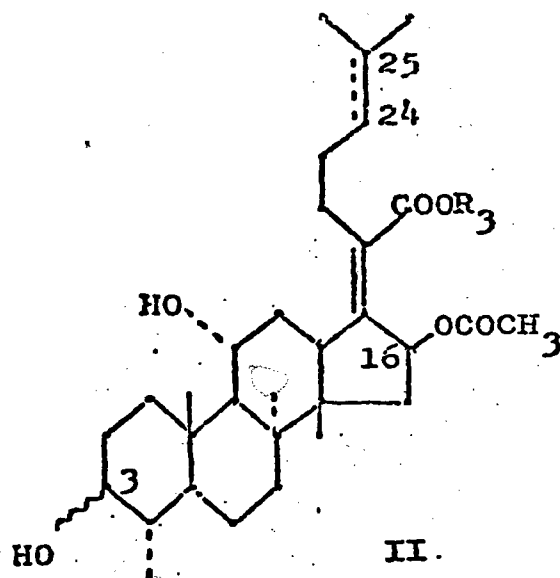
4. Patenttivaatimuksessa 3 vaadittu yhdiste, jossa  $R_2$  on vety.

5. Patenttivaatimuksessa 3 vaadittu yhdiste, jossa C-24,25-sidos on kaksoissidos.

6. 3-O-asetyyli-16-epideasettylidusidiinihappo ja sen suolat ja esterit, jotka on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

7. 3-O-asetyyli-16-epideasettyli-24,25-dihydrofusidiinihappo ja sen suolat ja esterit, jotka on määritelty patenttivaatimuksessa 1.





jossa C-24:n ja C-25:n välillä olevalla pilkkuviivalla ja C-3:n kohdalla olevassa aaltoviivalla on patenttivaatimuksessa 1 määritelty merkitys, ja  $R_3$  on patenttivaatimuksessa 10 määritelty, tai kaavaa II vastaavan yhdisteen suola, jossa  $R_3$  vastaa vetyä, hapolla  $R_1$ -OH tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella ja sen jälkeen muodostetaan, valinnaisesti, uudelleen kaavaa III vastaava vapaa happo.

13. Seos, joka sisältää aktiivisena aineena patenttivaatimuksen 3 mukaista yhdistettä.

14. Niveltulehduksesta kärsivien potilaiden hoitamiseen tarkoitettu annosyksikön muodossa oleva lääkesekoitus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää terapeuttisena aineksena ainakin yhtä patenttivaatimuksen 3 mukaista yhdistettä, terapeuttisesti aktiivisen yhdisteen ollessa seoksena myrkyttömän, farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, ja annosyksikön sisältäessä yhdistettä terapeuttisesti vaikuttavan yhdisteen vapaaksi hapoksi laskettuna, 100 - 1000 mg, lähinnä 100 - 500 mg.

15. Patenttivaatimuksessa 14 vaadittu sekoitus, josta tehty annosyksikkö on tablettien muodossa.

16. Patenttivaatimuksessa 14 vaadittu sekoitus, josta tehty annosyksikkö on kapsleiden muodossa.

17. Patenttivaatimuksessa 14 vaadittu sekoitus, josta tehty annosyksikkö on pillereiden muodossa.

18. Patenttivaatimuksessa 14 vaadittu sekoitus, josta valmistettu annosyksikkö on injektoitavan preparaatin muodossa ja sisältää, vapaaksi hapoksi laskettuna, 50 - 500 mg terapeuttisesti aktiivista yhdistettä.

19. Patenttivaatimuksessa 14 vaadittu sekoitus, josta valmistettu

annosyksikkö on suun kautta annettavaksi tarkoitettun suspension muodossa ja sisältää terapeuttisesti aktiivista yhdistettä 2 - 25 painoprosenttia.

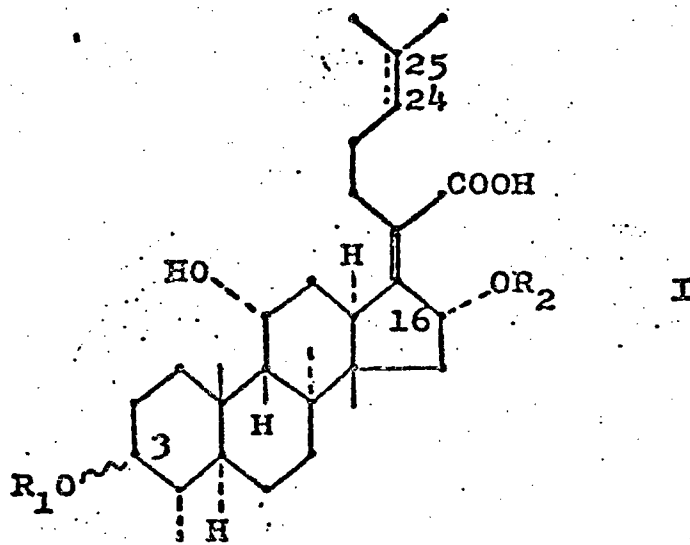
20. Jonkin patenttivaatimuksen 14 - 19 mukainen sekoitus, jossa  
 A patenttivaatimuksessa 3 vaadittuna aktiivisena aineosana on 3 - O-asetyyli-  
 16-epideasetyyliyusidiinihappo tai sen suola tai ester.

21. Menetelmä akuuttisen tai kroonisen niveltulehduksen hoitamiseksi,  
 t u n n e t t u siitä, että potilaan kehoon annostetaan patenttivaatimuk-  
 sen 3 mukaisten yhdisteiden ryhmään sisältyvää yhdistettä.

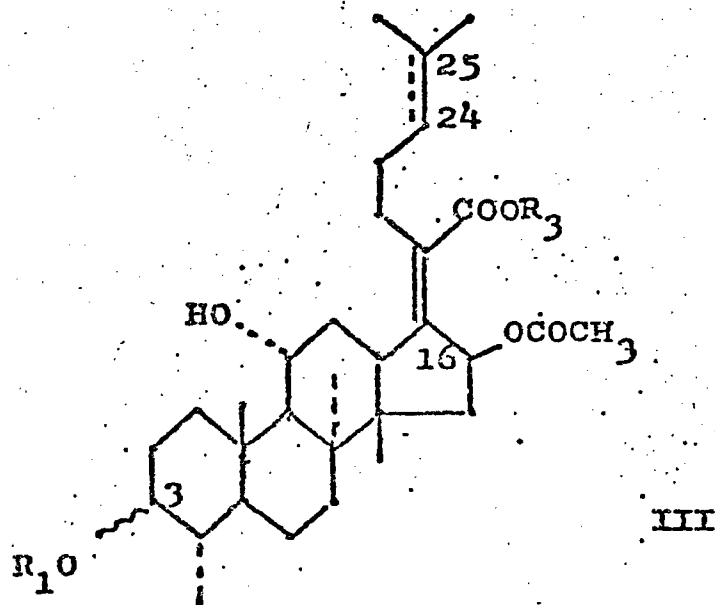
22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, jossa terapeutti-  
 sesti vaikuttavaa yhdistettä annetaan suun kautta annostusmäärien ollessa  
 200 - 4000 mg päivää kohden, lähinnä 500 - 2000 mg päivää kohden.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av en förening med den allmänna formeln:

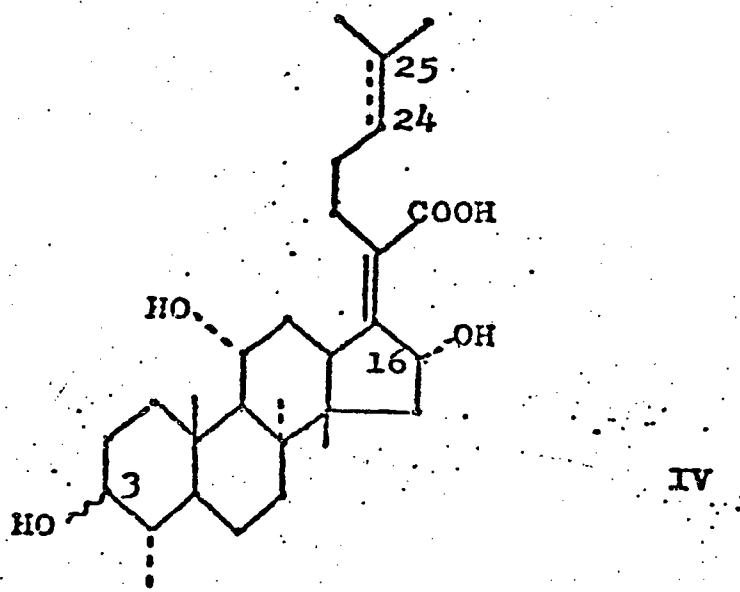


vari  $R_1$  och  $R_2$  står för en lägre alkanoylradikal med 2-8 kolatomer, en mono- eller bicyklisk, karbocyklisk aryl-lägre alkanoyl radikal, eller en mono- eller bicyklisk, karbocyklisk aroyl radikal; och  $R_2$  även står för väte; den streckade linjen mellan C-24 och C-25 indikerar en dubbelbindning eller en enkelbindning; och våglinjen vid C-3 indikerar att  $OR_1$  är - eller -orienterad; och farmaceutiskt godtagbara, giftfria salter eller lätt hydrolyserbara estrar därav; k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda förfarande omfattar utsättande av en förening med formeln III:



vari  $R_1$ , den streckade linjen mellan C-24 och C-25 och våglinjen vid C-3 är såsom ovan definierats, och  $R_3$  är väte, för selektiv hydrolys, och därefter valfritt acylerande av den resulterande föreningen med formel I, vari  $R_2$  är väte, med en syra  $R_2$ -OH, varvid  $R_2$  är såsom ovan definierats med undantag av väte, eller med ett reaktivt derivat därav.

2. Förfarande för framställning av en förening med formeln I enligt patentkravet 1, vari  $R_1$  och  $R_2$  är identiska radikaler, k ä n n e t e c k n a t därav, att man acylerar ett fusidinsyraderivat med formeln IV



vari den streckade linjen mellan C-24 och C-25 och våglinjen vid C-3 är såsom definierats i patentkravet 1, med en karbonsyra  $R_1$ -OH eller ett reaktivt derivat därav.

3. Förening med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1, jämte farmaceutiskt godtagbara, giftfria salter eller lätt hydrolyserbara estrar därav.

4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att  $R_2$  är väte.

5. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att C-24,25-bindningen är en dubbelbindning.

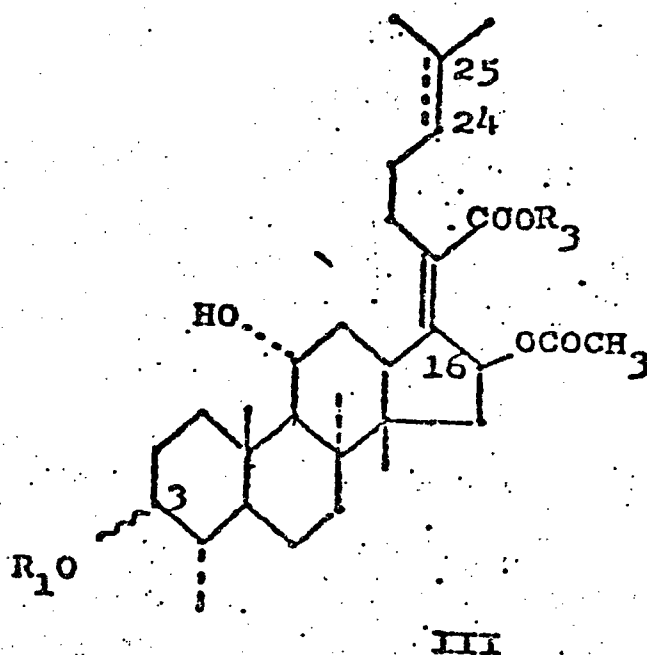
6. 3-O-acetyl-16-epideacetyl-fusidinsyra, och salter och estrar därav såsom definierats i patentkravet 1.

7. 3-O-acetyl-16-epideacetyl-24,25-dihydrofusidinsyra och salter och estrar därav såsom definierats i patentkravet 1.

8. 3-O-propionyl-16-epideacetylfusidinsyra och salter och estrar därav, såsom definierats i patentkravet 1.

9. 3-O-propionyl-16-epideacetyl-24,25-dihydrofusidinsyra och salter och estrar därav såsom definierats i patentkravet 1.

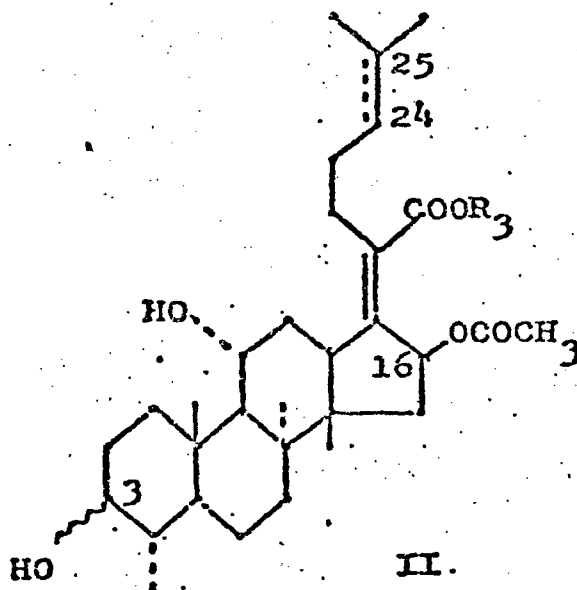
10. Som mellanprodukt en förening med formeln III



vari den streckade linjen mellan C-24 och C-25 och våglinjen vid C-3 är såsom definierats i patentkravet 1,  $R_1$  står för en lägre alkanoylradikal med 3-8 kolatomer, en mono- eller bicyklisk, karbocyklisk aryl-lägre alkanoylradikal, eller en mono- eller bicyklisk, karbocyklisk aroylradikal, och  $R_3$  står för en väteatom, en alkanoyloximetylradikal, en aroyloximetylradikal, en cyanmetylradikal, en aralkylradikal, och salter av föreningarna med formel III, vari  $R_3$  står för väte.

11. Föreningar enligt patentkravet 10, vari  $R_1$  valts från gruppen bestående av propionyl och butyryl, och C-24 och C-25 är dubbelbundna.

12. Förfarande för framställning av en förening enligt patentkravet 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar acylerande av en förening med formeln II



vari den streckade linjen mellan C-24 och C-25 och våglinjen vid C-3 är såsom definierats i patentkravet 1, och  $R_3$  är såsom definierats i patentkravet 10, eller ett salt av en förening med formeln II, vari  $R_3$  står för väte, med en syra  $R_1$ -OH eller ett reaktivt derivat därav och därefter valfritt upprättande av den fria syran med formel III.

13. Komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som aktiv ingrediens innehåller en förening enligt patentkravet 3.

14. Farmaceutisk komposition i form av doseringsenheter för behandling av patienter lidande av arthrit, k ä n n e t e c k n a d därav, att den som terapeutisk ingrediens innehåller åtminstone en förening enligt patentkravet 3 och att den terapeutiskt aktiva föreningen blandats med en giftfri, farmaceutiskt godtagbar bärare, och att doseringsenheten omfattar mellan 100 och 1000 mg, företrädesvis 100 till 500 mg, kalkylerat som den fria syran av den terapeutiskt aktiva föreningen.

15. Komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att doseringsenheten är i form av tabletter.

16. Komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att doseringsenheten är i form av kapslar.

17. Komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att doseringsenheten är i form av piller.

18. Komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att doseringsenheten är i form av ett injicerbart preparat och innehåller från 50 till 500 mg av den terapeutiskt aktiva föreningen, kalkylerat som den fria syran.

19. Komposition enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a d därav, att doseringsenheten är i form av en suspension för oralt bruk och innehåller den terapeutiskt aktiva föreningen i en mängd av 2-25 procent.

20. Komposition enligt något av patentkraven 14-19, k ä n n e t e c k n a d därav, att den aktiva ingrediensen enligt patentkravet 3 är 3-O-acetyl-16-epideacetylfusidinsyra eller ett salt eller en ester därav.

21. Förfarande för behandlande av akut eller kronisk arthrit, k ä n n e t e c k n a t därav, att kroppen administreras en av föreningarna enligt patentkravet 3.

22. Förfarande enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att den terapeutiskt aktiva föreningen administreras oralt i mängder från 200-4000 mg per dag, företrädesvis från 500 till 2000 mg per dag.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland P 52098

Iso-Britannia - Storbritannien \_\_\_\_\_

Norja - Norge \_\_\_\_\_

Ranska - Frankrike \_\_\_\_\_

Ruotsi - Sverige \_\_\_\_\_

Saksa - BRD - Tyskland \_\_\_\_\_

Sveitsi - Schweiz \_\_\_\_\_

Tanska - Danmark \_\_\_\_\_

USA \_\_\_\_\_

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

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

19/2-28 AM

Allekirjoitus