



(12) PATENT

(19) NO

(11) 328544

(13) B1

NORGE

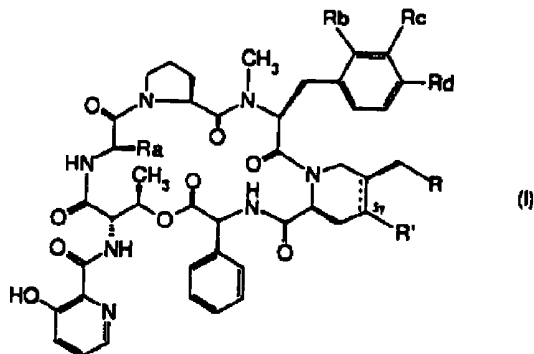
(51) Int Cl.

C07K 7/06 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
C07K 1/20 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07K 11/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20020404	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.26 PCT/FR00/02146
(22)	Inng.dag	2002.01.25	(85)	Videreføringsdag	2002.01.25
(24)	Løpedag	2000.07.26	(30)	Prioritet	1999.07.27, FR, 9909708
(41)	Alm.tilgj	2002.03.21			
(45)	Meddelt	2010.03.15			
(73)	Innehaver	Novexel, 102, Route de Noisy, FR-93230 ROMAINVILLE, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Gilles Dutruc-Rosset, 21, avenue du docteur Arnold Netter, FR-75012 PARIS, Frankrike Eric Bacqué, Morsang-sur-Orge, FR-, Frankrike Jean-Claude Barriere, Bures-sur-Yvette, FR-, Frankrike Gilles Doerflinger, Les Ulis, FR-, Frankrike Guy Pantel, 12, rue Jean-Baptiste Clément, FR-94510 LA QUEUE-EN-BRIE, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vikå, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Streptograminderivater, en fremgangsmåte for fremstilling derav samt farmasøytiske preparater inneholdende derivatene og assosiasjoner omfattende derivatene			
(56)	Anførte publikasjoner	FR 2722210 A1, FR 2723372 A1, WO 9633213 A1			
(57)	Sammendrag				

Derivater fra gruppe B av streptograminer med den generelle formel (I)



der R betyr en rest $-NR_1R_2$ eller $-SR_3$ der: R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom, C_{1-8} alkyl, eventuelt substituert med hydroksy, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-8} alkyloksy, dialkylamino, fenyalkyl som eventuelt er substituert med et eller flere halogenatomer eller alkyl-, hydroksyalkyl-, alkyloksy- eller dialkylaminorester, mettet eller umettet heterocyklylalkyl med 3 til 8 kjedeledd inneholdende et eller flere heteroatomer valgt fra blant nitrogen, svovel eller oksygen, eller dialkylaminoalkyl, eller også R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet, danner en mono- eller polycyklisk, mettet, partielt mettet eller umettet heterocykel med 3 til 12 kjedeled, inneholdende eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en eller flere hydroksy, alkyl, fenyl som eventuelt er substituert med et halogenatom, fenyalkyl, fenyl- $C_{2,4}$ alkenyl, hydroksyalkyl, acyl, alkyloksykarbonyl eller heterocyklyl eller heterocyklylkarbonyl, der heterocyklyldelen er mettet eller umettet og inneholder 4 til 6 kjedeled og inneholder et eller flere heteroatomer valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen], R_3 er en C_{1-8} alkylrest eller C_{3-8} cykloalkylrest, substituert med en rest $-NR_1R_2$ der R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, eller sammen med

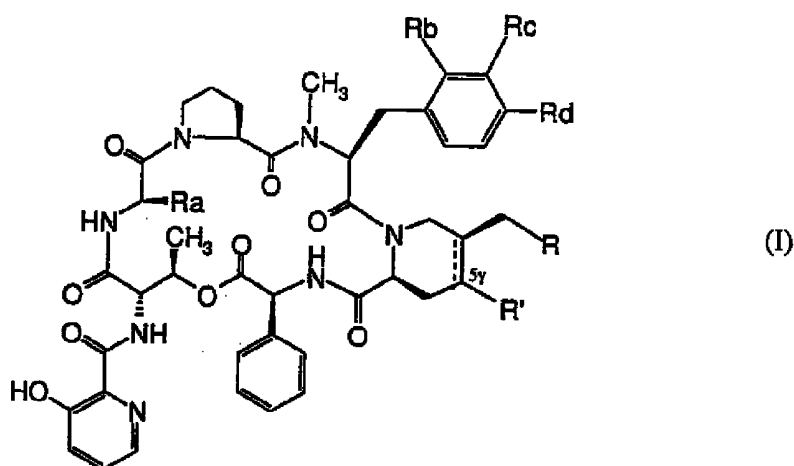
mono- eller polycyklisk heterocykel eller heterocyklylmetyl som er mettet eller umettet og inneholder 3 til 7 kjedeledd og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert med en alkylrest, betyr resten av en umettet ring som ikke er substituert ved 5γ :

eller resten av en mettet ring som er substituert med 5γ med en fluorrest:

Ra er en rest Me eller Et og Rb, Rc og Rd er som angitt nedenfor: 1) Rb og Rc er H og Rd er H eller en rest MeNH eller NMe₂, 2) Rb er H, Rc er H, Cl eller Br, eller C₃₋₅alkenyl, og Rd er -NMe-R^{''}, R^{'''} er alkyl, C₂₋₄hydroksyalkyl eller C₂₋₈alkenyl, fenylalkenyl, C₃₋₆cykloalkylmetyl, benzyl, substituert benzyl, heterocyklylmetyl eller heterocyklyletyl, eller også R^{'''} er -CH₂CN, -CH₂COOH eller -CORE eller -CH₂CORE, der enten Re er -OR'e eller Re er alkylamino, alkylmetylamino, heterocyklylamino eller heterocyklylmetylamino, 3) Rb er H, Rd er en rest -NHCH₃ eller -N(CH₃)₂ og Rc er Cl eller Br, eller C₃₋₅alkenyl [hvis Rd er -N(CH₃)₂], 4) Rb og Rd er H og Rc er halogen, eller alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy, trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₆alkyl eller trihalogenmetyl, 5) Rb og Rc er H og Rd er halogen, eller etylamino, dietylamino eller metyletylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, alkyltio, alkylsulfanyl, alkylsulfonyl, C₁₋₆alkyl, fenyl eller trihalogenmetyl, 6) Rb er H og Rc er halogen eller alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₃alkyl, og Rd er halogen eller amino, alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₆alkyl eller trihalogenmetyl, 7) Rc er H og Rb og Rd er en CH₃, samt deres salter hvis de eksisterer.

Disse derivater er spesielt interessante som antimikrobielle midler, eventuelt i forbindelse med minst et derivat av streptogramin fra gruppe A.

Foreliggende oppfinnelse angår derivater av gruppe B av streptograminer med den generelle formel:

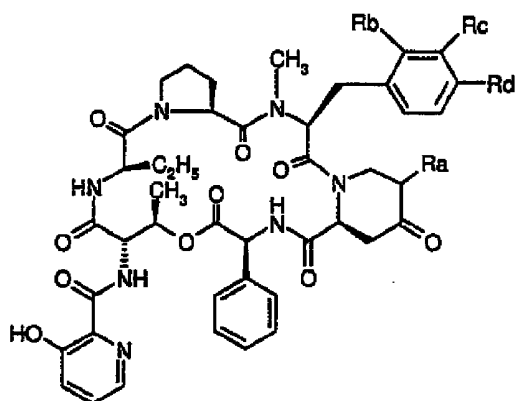


- 5 samt deres salter, når de eksisterer, som oppviser en spesielt interessant antibakteriell aktivitet, alene eller i forbindelse med et derivat fra gruppe A av streptograminene.

Blant de kjente streptograminer er pristinamycin (RP 7293), et antibakterielt middel av naturlig opprinnelse, fremstilt av *Streptomyces pristinaespiralis*, isolert for første gang i
 10 1955. Pristinamycin er kommersialisert under navnet Pyostacine® og består hovedsakelig av pristinamycin I_A assosiert med pristinamycin II_A.

Et annet antibakterielt middel fra klassen streptograminer, viriginiamycin, er isolert fra *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [”Antibiotics and Chemotherapy”, 5, 632 (1955)].
 15 Viriginiamycin (Staphylomycine®) består hovedsakelig av faktor S assosiert til faktor M_I.

Hemisynthetiske derivater av streptograminer som representert med strukturen:



(A)

der Ra er en rest med strukturen $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ der R'a er en rest av typen heterocyklyltio som kan være substituert, eller også betyr en rest med strukturen $=\text{CHR}'\text{a}$, der R'a er substituert alkyltjo, alkyloksy eller alkylamino eller en rest av typen heterocyklylamino, heterocyklyloksy, heterocyklyltio som kan være substituert, Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et hydrogenatom eller dimetylamino, eller også Ra er et hydrogenatom og Rb er hydrogen eller metyl, Rc og Rd er hydrogen eller forskjellige substituentter, er beskrevet i EP 133097, EP 248703, EP 770132 og EP 772630.

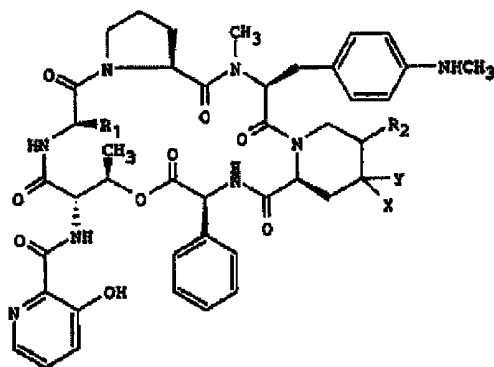
10 Assosiert til en hemisynthetisk forbindelse fra gruppe A av streptograminene, manifesterer de en virkningssynergi og er anvendelige som antibakterielt middel enten kun injiserbart eller kun oralt.

I EP 133098 er det likeledes beskrevet derivater av synergistin av gruppe B som bærer aminometylenylkjeder i posisjon 5 δ og som er syntesemellomprodukter.

FR 2722210 og FR 2723372 angir derivater av streptograminer. Disse forbindelser adskiller seg fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse ved substituentene på 5 δ , 5 γ .

20

WO 9633213 beskriver en fremgangsmåte for fremstilling av streptograminer av formel



Forbindelsene som fremstilles skiller seg merkbart fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen ved at R₂ er H eller OH, og X og Y betyr H, OH eller okso.

5

Det er nå funnet, og det er gjenstand for oppfinnelsen, at forbindelser med den generelle formel (I) der:

R betyr en rest -NR₁R₂ eller -SR₃ der:

10

R₁ og R₂ er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom, C₁₋₈alkyl, eventuelt substituert med hydroksy, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₁₋₈alkyloksy, dialkylamino, fenylalkyl som eventuelt er substituert med et eller flere halogenatomer eller alkyl-, hydroksyalkyl-, alkyloksy- eller dialkylaminorester, mettet eller umettet heterocyklylalkyl med 3 til 8 kjedeledde inneholdende et eller flere heteroatomer valgt fra blant nitrogen, svovel eller oksygen, eller dialkylaminoalkyl, eller også

15

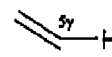
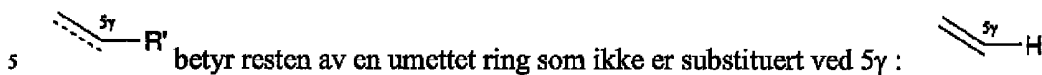
danner R₁ og R₂ sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet, en mono- eller polycyklisk, mettet, partielt mettet eller umettet heterocykel med 3 til 12 kjedeledde, inneholdende eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en eller flere hydroksy, alkyl, fenyl som eventuelt er substituert med et halogenatom, fenylalkyl, fenyl-C₂₋₄alkenyl, hydroksyalkyl, acyl, alkyl-oksykarbonyl eller heterocyklyl eller heterocyklylkarbonyl, der heterocyklyldelen er mettet eller umettet og inneholder 4 til 6 kjedeledde og inneholder et eller flere heteroatomer valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen],

25

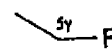
R₃ er en C₁₋₈alkylrest eller C₃₋₈cykloalkylrest, substituert med en rest -NR₁R₂ der R₁ og R₂ er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en heterocykel som definert ovenfor, eller også R₃ betyr en mono- eller polycyklisk heterocykel eller heterocyklylmetyl som

30

er mettet eller umettet og inneholder 3 til 7 kjedeledd og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert med en alkylrest,



eller resten av en mettet ring som er substituert med 5γ med en fluorrest:



Ra er metyl- eller etylrest og

10

Rb, Rc og Rd har de nedenfor gitte definisjoner:

- 1) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et hydrogenatom eller en metylamino- eller dimetylaminorest,
- 15
- 2) Rb er et hydrogenatom, Rc er et hydrogen-, klor- eller bromatom eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest og Rd er en rest –NMe-R''', der R''' betyr alkyl, C₂₋₄hydroksyalkyl eller C₂₋₈alkenyl, eventuelt substituert med fenyl, C₃₋₆cykloalkylmetyl, benzyl, benzyl som er substituert [med et eller flere halogenatomer eller med hydroksy, alkyl, 20 alkyloksy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino eller dialkylamino], heterocyklylmetyl eller heterocyklyletyl, der heterocyklyldelen er mettet eller umettet og inneholder 5 til 6 kjedeledd og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen, som eventuelt er substituert [med alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₃₋₈cykloalkyl, mettet eller umettet heterocyklyl med 4 til 6 kjedeledd, fenyl, fenyl 25 som er substituert som definert ovenfor under definisjonen av R₁ eller benzyl], eller også R''' betyr cyanometyl eller karboksymetyl, eller betyr –CORe eller –CH₂CORe der Re enten er –OR'e, hvor R'e er C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, benzyl, fenyl, tolyl eller heterocyklylmetyl, der heterocyklyldelen inneholder 5 til 6 kjedeledd og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen eller Re er en rest 30 alkylamino, alkylmetylamino, heterocyklylamino eller heterocyklylmetylamino, der heterocyklyldelen er mettet og inneholder 5 til 6 kjedeledd og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen som eventuelt er substituert med alkyl, benzyl eller alkyloksykarbonyl,
- 3) Rb er et hydrogenatom, Rd er en rest –NHCH₃ eller –N(CH₃)₂ og Rc er et klor- eller bromatom, eller betyr en C₃₋₅alkenylrest [hvis Rd er –N(CH₃)₂],
- 35

- 4) Rb og Rd er hydrogenatomer og Rc er et halogenatom eller en rest alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy, trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₆alkyl eller trihalogenometyl,
- 5) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et halogenatom, eller en rest etylamino, dietylamino eller metyletylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, alkyltio, alkylsulfanyl, alkylsulfonyl, C₁₋₆alkyl, fenyl eller trihalogenometyl,
- 6) Rb er et hydrogenatom og Rc er et halogenatom eller en rest alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₃alkyl, og Rd er et halogenatom eller amino, alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₆alkyl eller trihalogenometyl,
- 7) Rc er et hydrogen og Rb og Rd betyr en metylrest,
- manifesterer spesielt interessante egenskaper både oralt og parenteralt.

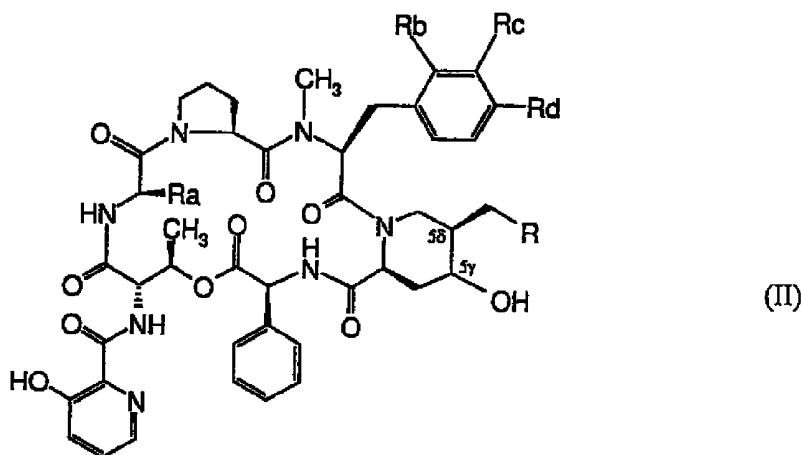
Streptograminderivatene med den generelle formel (I) er således spesielt interessante på grunn av deres kraftige aktivitet både oralt og parenteralt, noe som gir dem en unektelig fordel i de tilfeller der det dreier seg om behandling av alvorlige infeksjoner i sykehusmiljø ved injiserbar administrering fulgt av en ambulatorisk behandling oralt for å lette administreringen til pasientene. Således finner legen seg ikke lenger forpliktet til forandre medikamentklasse mellom slutten av sykehusbehandlingen og slutten av den totale behandling.

I den generelle formel (I) ovenfor kan halogenatomene velges blant fluor, klor, brom eller iod; alkyl- og acylrester er rette eller forgrenet og inneholder, hvis ikke annet er sagt, 1 til 4 karbonatomer. Alkenylrestene kan likeledes være rette eller forgrenet og inneholder 2 til 4 karbonatomer.

Det er likeledes ment at, under definisjonen ovenfor, når R₁ og R₂ betyr heterocyklylalkyl, omfattende en heterocyklylrest eller sammen med nitrogenatomet danne en heterocykel, eller når R₃ betyr en heterocyklylrest eller heterocyklylmetylrest, kan heterocykylresten være mettet eller umettet og eventuelt polycyklisk, særlig bi- eller tricyklisk.

Som ikke begrensede eksempler kan blant heterocyklyrestene som nevnt ovenfor, særlig nevnes pyrrolyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, piperazinyl, pyridyl, tetrahydropyridyl, tetrahydrokinolyl, tetrahydroisokinolyl, morfolinyl, tio-
 5 morfolinyl, tiazolyl, oksazolyl, imidazolidinyl, imidazolyl, benzimidazolyl, furyl, tienyl, dioksolanyl.

I henhold til oppfinnelsen kan forbindelsene med den generelle formel (I) fremstilles ved innvirkning av et fluoreringsmiddel på et derivat av synergistin av gruppe B med den generelle formel:



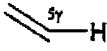
10

der R, Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt ovenfor, fulgt av separering av fluorderivatet eller derivatet som er umettet i posisjon 5γ-5δ.

15 Reaksjonen gjennomføres vanligvis ved innvirkning av et fluoreringsmiddel, for eksempel et fluorid av svovel [som aminosvovelfluorid, trifluorid av morfolinosvovel, trifluorid av dietylaminosvovel ("Tetrahedron", 44, 2875 (1988)), bis-(2-metoksyetyl)-aminosvovelfluorid (Deoxofluor®), eller for eksempel svoveltetrafluorid ("J. Org. Chem.", 40, 3808 (1975))] eller et middel som dietylaminheksafluorpropyl (JP
 20 2 039 546) eller N-(2-klor-1,1,2-trifluoretyl)dietylamin. Reaksjonen gjennomføres i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan, dikloretan eller særlig kloroform, ved en temperatur mellom -70 og +50°C og fortrinnsvis i inert medium (for eksempel under argon eller under nitrogen).

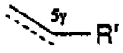
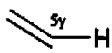
25 Separeringen av det fluorerte derivat og det umettede derivat der



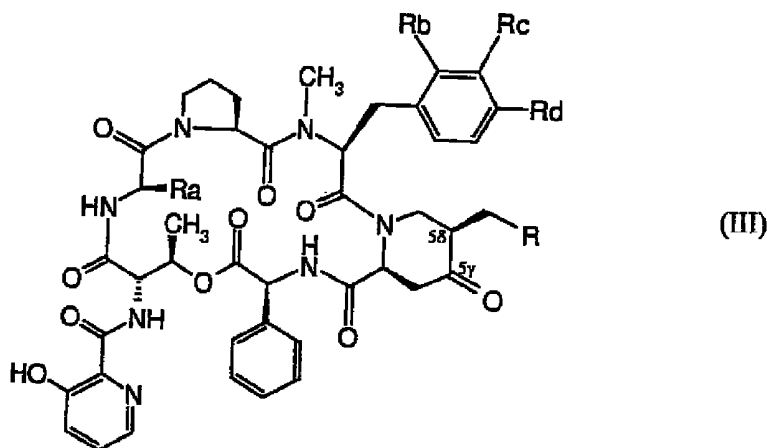
representerer:  skjer i henhold til vanlige metoder som ikke endrer resten av molekylet. Man kan for eksempel arbeide ved kromatografi eller ved krystallisering.

I henhold til et annet alternativ av oppfinnelsen kan synergistinderivatene med den

5

generelle formel (I) der  betyr , fremstilles ved omsetning av et tionylhalogenid i nærvær av en nitrogenbase med synergistinderivatet av gruppe B med den generelle formel (II).

- 10 Reaksjonen gjennomføres ved behandling med tionylklorid eller -bromid i nærvær av en nitrogenbase (som trietylamin eller pyridin) ved en temperatur mellom -50°C og $+80^{\circ}\text{C}$ i et klorert oppløsningsmiddel som særlig diklormetan, 1,2-dikloreten eller kloroform, eller en eter som for eksempel tetrahydrofuran, THF.
- 15 Synergistinderivatet fra gruppe B med den generelle formel (II) kan fremstilles ved reduksjon av ketonfunksjonen ved 5γ i et streptograminderivat med den generelle formel:

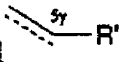
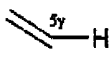


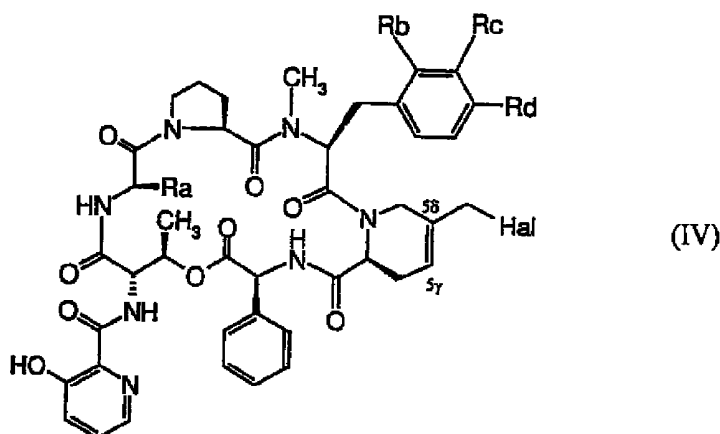
- der R, Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt ovenfor, i henhold til vanlige metoder som ikke
20 endrer resten av molekylet.

Man arbeider ved behandling med et reduksjonsmiddel, for eksempel et hydrid som alkalisk borhydrid (natrium- eller kaliumborhydrid, natriumtriacetoksyborhydrid eller natriumcyanoborhydrid) ved en temperatur mellom -70°C og $+60^{\circ}\text{C}$, i et organisk opp-

løsningsmiddel, for eksempel en eter som THF eller en alkohol som metanol eller etanol, eller også et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan.

Streptograminderivatet med den generelle formel (III) kan fremstilles i henhold til eller i analogi med de metoder som er beskrevet i EP 133097, EP 133098, EP 248703, EP432029, EP 770132 eller EP 772630.

I henhold til oppfinnelsen kan streptograminderivatene med den generelle formel (I) der symbol  betyr  også fremstilles ved omsetning av et amin HNR_1R_2 eller et tiol HS-R_3 med et halogenert derivat av streptogramin med den generelle formel:



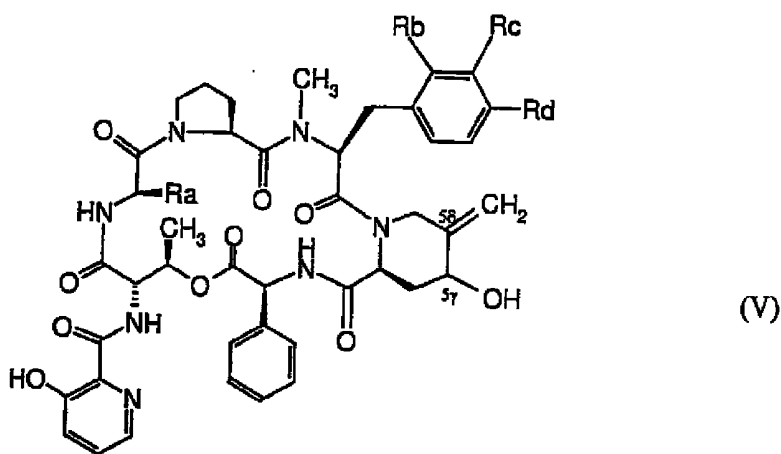
der Ra, Rb, Rc og Rd er som definert ovenfor og Hal betyr et halogenatom.

Fortrinnsvis betyr symbolet Hal et klor- eller bromatom.

Omsetningen av aminene $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ skjer i et organisk oppløsning, for eksempel et amid som dimetylformamid eller nitril som acetonitril eller også et klorert oppløsningsmiddel som kloroform ved en temperatur mellom 0 og $+80^\circ\text{C}$. Eventuelt arbeider man i nærvær av trietylamin. Når man omsetter et tiol HS-R_3 , arbeides det i basisk medium, for eksempel i nærvær av et alkalisk hydrid som natriumhydrid i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et amid som dimetylformamid eller et nitril som acetonitril, eventuelt i nærvær av trietylamin, ved en temperatur mellom 0 og $+80^\circ\text{C}$.

Streptograminderivatet med den generelle formel (IV) kan fremstilles ved behandling med et halogeneringsmiddel av et 5 δ -metylenstreptogramin med den generelle formel:

9

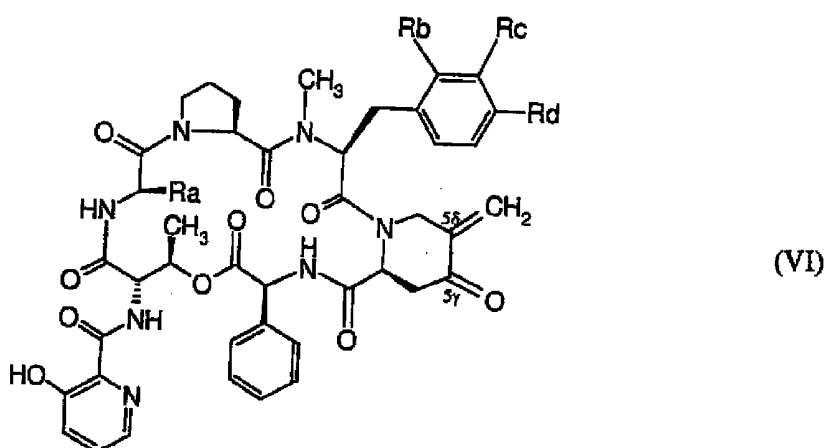


der Ra, Rb, Rc og Rd er som definert ovenfor.

- 5 Man arbeider fortrinnsvis ved hjelp av vanlige halogeneringsmidler som ikke endrer resten av molekylet. Særlig kan man omsette tonylklorid eller -bromid i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan, diklor-
etan eller kloroform, eller en eter som tetrahydrofuran, eller man arbeider i en blanding av disse oppløsningsmidler, ved en temperatur mellom -60 og $+80^{\circ}\text{C}$.

10

Streptograminderivatet med den generelle formel (V) kan fremstilles ved reduksjon av ketonfunksjonen ved 5γ av synergistin med den generelle formel:



- 15 der Ra, Rb, Rc og Rd er som definert ovenfor.

Omsetningen skjer under betingelser som er analoge med de betingelser som er beskrevet for å oppnå et streptograminderivat med den generelle formel (II) fra en

forbindelse med den generelle formel (III). Man arbeider fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol som metanol eller et klorert oppløsningsmiddel som diklormetan, dikloretan eller kloroform, eller i en blanding av alkohol og klorert oppløsningsmiddel som metanol:diklormetan, i nærvær av vannfri ceriumklorid, ved en
5 temperatur mellom -60°C og $+60^{\circ}\text{C}$.

Streptograminderivatet med den generelle formel (VI) kan fremstilles i henhold til de metoder som er beskrevet i EP 133098 og EP 432029, eller i analogi med disse metoder eller de metoder som er beskrevet i EP 248703, EP 770132, EP 772630, EP 821697
10 eller WO 99/43699 eller som beskrevet nedenfor i eksemplene.

Streptograminderivatene med den generelle formel (I) eller (IV) kan eventuelt renses ved å følge fysikalske metoder som krystallisering eller kromatografi.

15 Streptograminderivatene med den generelle formel (II) der R, Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt ovenfor, er nye produkter og det er ment at disse produkter også ligger innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse.

Visse av streptograminderivatene med den generelle formel (I) kan transformeres til
20 addisjonssalter med syrer på i og for seg kjent måte. Det er ment at disse salter, når de eksisterer, også ligger innenfor rammen av oppfinnelsen.

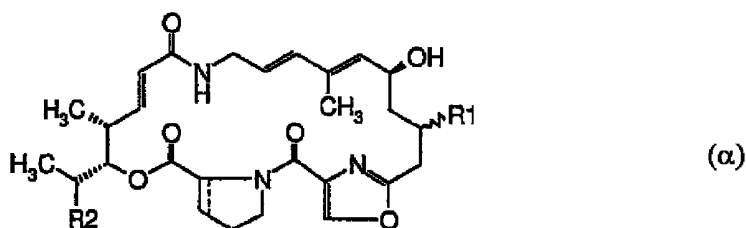
Som eksempler på addisjonssalter med farmasøytisk akseptable syrer kan nevnes salter dannet med mineralsyrer, for eksempel hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater
25 eller fosfater, eller med organiske syrer, som succinater, fumarater, tartrater, acetater, propionater, maleater, citrater, metansulfonater, etansulfonater, fenylsulfonater, p-toluensulfonater, isotionater, naftylsulfonater eller camforsulfonater, eller med substitusjonsderivat av disse forbindelser.

30 Eventuelt kan forbindelser som bærer en karboksylsubstituent transformeres til metallsalter eller addisjonssalter med nitrogenbaser i henhold til i og for seg kjente metoder. Disse salter oppnås ved omsetning med en metallbase (for eksempel med et alkali- eller jordalkalimetall), ammoniakk eller et amin, med en forbindelse ifølge oppfinnelsen, i et egnet oppløsningsmiddel, for eksempel en alkohol, en eter eller vann, eller ved utbyttingsreaksjon med et salt av en organisk syre. Saltet som dannes precipiterer etter
35 eventuell konsentrering av oppløsningen, separeres ved filtrering, dekantering eller lyofilisering. Som eksempler på farmasøytisk akseptable salter kan nevnes salter med

alkalimetaller som natrium, kalium eller litium, eller med jordalkalimetaller som magnesium eller kalsium, ammoniumsalter, salter med nitrogenbaser som etanolamin, dietylamin, trietylamin, trietylamin, metylamin, propylamin, diisopropylamin, N,N-dimetyletanolamin, benzylamin, dicykloheksylamin, N-benzyl- β -fenetylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, difenylendiamin, benzhydrylamin, kinin, cholin, arginin, lysin, leucin, dibenzylamin.

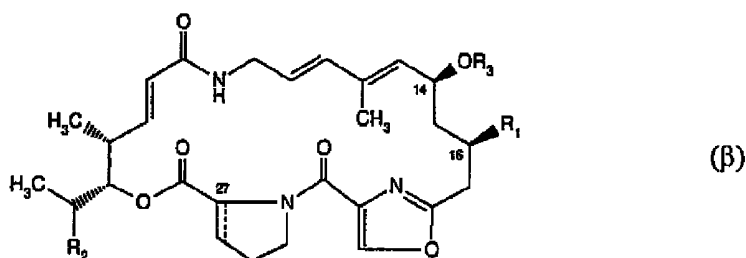
Streptograminderivatene ifølge oppfinnelsen oppviser antibakterielle egenskaper og synergiserende egenskaper for den antibakterielle aktivitet for streptograminderivater fra gruppe A. De er spesielt interessante på grunn av deres aktivitet alene eller forbundet med forbindelser fra gruppe A av streptograminene og spesielt på grunn av det faktum at de har aktivitet administrert både oralt og parenteralt, noe som åpner veien for en senere ambulatorisk behandling uten å modifisere arten av medikament.

Når de er forbundet med en forbindelse eller et derivat fra gruppe A av streptograminene, kan disse sistnevnte særlig velges i henhold til at hvorvidt man ønsker å oppnå en oral eller parenteralt administrerbar form, blant de naturlige forbindelser: pristinamycin II_A, pristinamycin II_B, pristinamycin II_C, pristinamycin II_D, pristinamycin II_E, pristinamycin II_F, pristinamycin II_G eller ble de hemisyntesederivater som beskrevet i US 4 590 004 og EP 191662, eller også blant hemisyntesederivatene med den generelle formel:



som beskrevet i WO 99/051265, der R₁ er en -NR'R''-rest der R' er et hydrogenatom eller en metylrest, og R'' er et hydrogenatom eller alkyl, cykloalkyl, allyl, propargyl, benzyl eller -OR''', der R''' er et hydrogenatom eller alkyl, cykloalkyl, allyl, propargyl eller benzyl, eller -NR₃R₄, der R₃ og R₄ kan betyr metyl, eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en 4- til 5-leddet, mettet eller umettet, heterocykel som i tillegg kan inneholde et ytterligere heteroatom valgt blant nitrogen, oksygen eller svovel, R₂ er et hydrogenatom eller metyl eller etyl, og forbindelsen \equiv betyr en enkelt- eller dobbeltbinding, samt deres salter.

Derivatene fra gruppe A som kan være deres assosier kan likeledes velges blant hemisyntesederivater med den generelle formel:



- 5 der R_1 betyr et halogenatom eller en azido- eller tiocyanatorest, R_2 betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylrest, R_3 betyr et hydrogenatom eller en alifatisk, sykloalifatisk, aromatisk, aralafatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalfatisk rest som kan være substituert, og bindingen --- betyr en enkelt (stereokjemisk 27R)- eller dobbeltbinding og deres salter hvis de eksisterer. Særlig gjelder dette forbindelser med den
- 10 generelle formel (β) for hvilke esterresten R_3 kan være valgt blant restene $R'_3\text{-CO}$, der R'_3 er fenyl eller fenylalkyl som ikke er substituert eller substituert på fenylresten [med en eller flere rester valgt alkyl, som eventuelt bærer en rest $\text{NR}''\text{R}'''$, der restene R'' og R''' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer, eller alkylrestene sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en heterocyklyrest som er mettet eller
- 15 umettet og har 3 til 8 kjedeledd, eventuelt omfattende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet heterocykelen selv kan være substituert med en eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkyloksyalkyl, alkyloksykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet med 3 til 8 kjedeledd eller $\text{-CH}_2\text{-CO-NR}''\text{R}'''$), eller også R'' og/eller R''' kan være hydroksyalkyl, fenyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeledd, $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, der
- 20 $\text{NR}''\text{R}'''$ er som angitt ovenfor, eller alkyl eller acyl som er substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant fenyl eller fenylalkyl som er substituert på fenylresten med en eller flere rester], og blant alkyl som kan være substituert med alkyloksy eller alkyltio som selv eventuelt bærer en karboksy eller en rest $\text{NR}''\text{R}'''$
- 25 som definert ovenfor eller valgt blant alkoksy som kan være substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant alkyl eller cykloalkyl som eventuelt er substituert [med karboksy, karboksyalkyldisulfanyl eller med en rest $\text{NR}''\text{R}'''$, $\text{-CH}_2\text{-NR}''\text{R}'''$, $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, eller med alkyloksykarbonyl, alkyloksy eller alkyldisulfanyl som eventuelt er substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ eller $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, der
- 30 $\text{NR}''\text{R}'''$ er som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant mettet eller

umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeledde som eventuelt er substituert [med alkyl eller acyl som i sin tur eventuelt er substituert med NR''R'''].]

Det er ment i den generelle formel (β) ovenfor at R_1 er halogen, kan dennes velges
 5 blant klor, fluor, brom eller iod og at assosiasjonen av derivatene ifølge oppfinnelsen og streptograminene fra gruppe A likeledes går innenfor rammen av oppfinnelsen.

In vitro på *Staphylococcus aureus* 209P har streptograminderivatene ifølge oppfinnelsen vist seg aktive i konsentrasjoner mellom 0,25 og 32 $\mu\text{g/ml}$ assosiert til et derivat av
 10 gruppe A av streptograminene som pristinamycin II_B og i konsentrasjoner mellom 0,5 og 32 $\mu\text{g/ml}$ på *Staphylococcus aureus* Schiclia (meticillinresistent) assosiert til pristinamycin II_B; in vivo synergiserer den antimikrobielle aktivitet til pristinamycin II_B mot eksperimentelle infeksjoner på mus med *Staphylococcus aureus* IP8203 i doser mellom 10 og 150 mg/kg subkutant (DC₅₀) og oralt i doser mellom 24 og 150 mg/kg (DC₅₀)
 15 [30:70 assosiasjoner].

Til slutt er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt interessante på grunn av den lave toksisitet. Ingen av forbindelsene manifesterer noen toksisitet i doser på 150 mg/kg oralt (2 administreringer).

20

Blant de spesielt interessante forbindelser med den generelle formel (II) skal nevnes de der:

R er en rest -NR₁R₂ eller -SR₃ der:

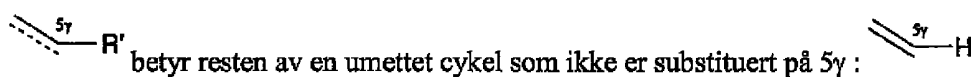
25

R₁ og R₂ er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom, C₁₋₈alkyl, som eventuelt substituert med hydrokso, C₃₋₈alkenyl, C₃₋₈cykloalkyl, C₁₋₈alkyloksy, dialkylamino, fenylalkyl som eventuelt er substituert med [et eller flere halogenatomer eller alkyl-, hydroksoalkyl-, alkylalkoxy- eller dialkylamino] heterocyklylalkyl som er mettet eller
 30 umettet og har 3 til 8 kjedeledde inneholdende et eller flere heteroatomer valgt fra blant nitrogen, svovel eller oksygen, eller dialkylaminoalkyl, eller også

R₁ og R₂ sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet, danner en mono- eller poly-
 35 cyklisk heterocykel som er mettet, partielt mettet eller umettet, på 3 til 12 kjedeledde, og eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en eller flere hydrokso, alkyl, fenyl som eventuelt er substituert med et halogenatom, fenylalkyl, hydroksoalkyl, acyl, alkylalkoxykarbonyl,

eller heterocyklyl eller heterocyklylkarbonyl, der heterocyklyldelen er mettet eller umettet og har 4 til 6 kjedeledd og inneholder et eller flere heteroatomer valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen],

- 5 R_3 er C_{1-8} alkyl substituert med en rest $-NR_1R_2$ der R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr alkyl eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en heterocykel som definert ovenfor, eller også R_3 betyr en mono- eller polycyklisk heterocykel eller heterocyklylmetyl som er mettet eller umettet og inneholdende 3 til 7 kjedeledd og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert med en alkylrest,



eller resten av en mettet cykel som er substituert på 5γ med en fluorrest: 

15

Ra er etylrest, og

Rb, Rc og Rd er som definert nedenfor:

- 20 1) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er en metylamino- eller dimetylamino-
 2) Rb er et hydrogenatom, Rc er et hydrogenatom eller klor, og Rd er en rest $-NMe-R''$, der betyr C_{2-8} alkenyl, heterocyklylmetyl eller betyr $-COOR'$ e, der R' e er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} -alkenyl, fenyl eller tolyl,
 25 3) Rb er et hydrogenatom, Rd er en rest $-NHCH_3$ eller $-N(CH_3)_2$ og Rc er et kloratom.

Blant disse forbindelser er:

- 5 δ -(1-morfolino)metyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B,
 30 -5 δ -[N-metyl-N-2-(1,3-dioksolanil)metyl]aminometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B,
 -5 δ -morfolinometyl-4 ζ -metylamino-4 ζ -desdimetylamino-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B,
 -5 δ -morfolinometyl-4 ζ -metylamino-4 ζ -desdimetylamino-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -pristinamycin I_B,
 35 -5 δ -[bis-(2-metoksyetyl)aminometyl]-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B

spesielt aktive.

Forbindelsene som er gitt i eksemplene er spesielt foretrukket; de nedenfor følgende derivater av streptograminer er likeledes interessante produkter:

- 5 - 4ε-klor-5δ-(dietylaminopropyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(dietylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(dietylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 10 - 5δ-(3-dietylaminopropyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(dietylaminopropyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(3-dietylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(3-dietylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 15 - 5δ-(dimetylaminopropyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(dimetylaminopropyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(dimetylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 20 - 4ε-klor-5δ-(dimetylaminopropyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(1-metyl-2-imidazolyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(1-metyl-2-imidazolyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 25 - 4ε-klor-5δ-(1-metyl-2-imidazolyltiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(morfolinoetyl-tiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(morfolinoetyl-tiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(morfolinoetyl-tiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 30 - 4ε-klor-5δ-(morfolinoetyl-tiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(2-piperidinoetyl-tiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(2-piperidinoetyl-tiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 35 - 4ε-klor-5δ-(2-piperidinoetyl-tiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E

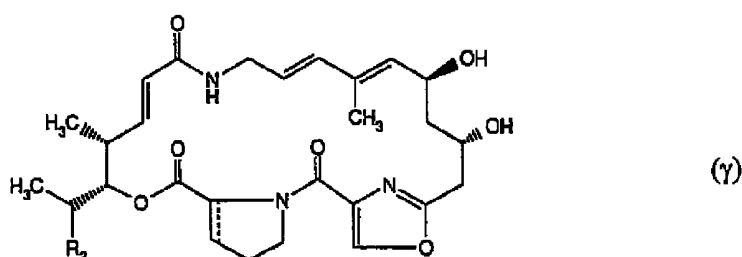
- 5δ-(3-piperidinopropyl)tiometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(3-piperidinopropyl)tiometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(3-piperidinopropyl)tiometyl-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5 - 4ε-klor-5δ-(3-piperidinopropyl)tiometyl-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(4-pyridylmetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(4-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 10 - 4ε-klor-5δ-(4-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(3-pyridylmetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(3-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 15 - 4ε-klor-5δ-(3-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(2-pyridylmetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(2-pyridylmetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(2-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 20 - 4ε-klor-5δ-(2-pyridylmetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-[[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]tiometyl]-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-[[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]tiometyl]-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 25 - 5δ-[[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]tiometyl]-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-[[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]tiometyl]-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(butoksykarbonylaminoetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 30 - 4ε-klor-5δ-(butoksykarbonylaminoetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(butoksykarbonylaminoetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(butoksykarbonylaminoetyltiometyl)-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 35 - 5δ-(aminoetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(aminoetyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E

- 5δ-(aminometylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(aminoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5 - 5δ-(pyrrolidinoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(pyrrolidinoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(pyrrolidinoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(pyrrolidinoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 10 - 5δ-(diisopropylaminoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(diisopropylaminoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(diisopropylaminoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 15 - 4ε-klor-5δ-(diisopropylaminoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(N-etyl-N-metyl-aminoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-(N-etyl-N-metyl-aminoetylthiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-(N-etyl-N-metyl-aminoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 20 - 4ε-klor-5δ-(N-etyl-N-metyl-aminoetylthiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-((2R)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-((2R)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 25 - 5δ-((2R)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-((2R)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-((2S)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 30 - 4ε-klor-5δ-((2S)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 5δ-((2S)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E
- 4ε-klor-5δ-((2S)-3-dietylaminopropyl-2-thiometyl)-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E

35

Streptograminderivatene med den generelle formel (α) samt deres fremstilling er beskrevet i WO 99/05165.

Streptograminderivatene med den generelle formel (β) som beskrevet i WO 01/02427 fremstilles ved halogenering, med transformering til azid eller ved transformering til tiocyanat av et streptograminderivat med den generelle formel:



5

der R_2 er som angitt ovenfor, bindingen --- betyr en enkelt (stereokjemi 27R)- eller dobbeltbinding og der hydroksyfunksjonen i 14-posisjon er beskyttet på forhånd, fulgt av eliminering av beskyttelsesresten og eventuelt, for å oppnå et derivat (β), der R_3 er forskjellig fra et hydrogenatom, ved innføring av resten av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalifatisk ester som kan være substituert (R_3) i henhold til vanlige metoder som ikke endrer resten av molekylet.

Halogeneringsreaksjonene, omdanning til azid eller transformering til tiocyanat kan gjennomføres i nærvær av et aminosvoveltrifluorid (dietylaminotrifluorid, bis-(2-metoksyetyl)aminotrifluorid (Deoxofluor®), morfolinosvoveltrifluorid) eller alternativt nærvær av svoveltetrafluorid, ved hjelp av en reaktant som et halogenid, nitrid eller tiocyanat av tetraalkylammonium (tetrametylammonium, tetraetylammonium, tetrapropylammonium, tetrabutylammonium), trialkylbenzylammonium eller trialkylfenylammonium, eller ved hjelp av et halogenid, nitrid eller tiocyanat av et alkalimetall som eventuelt er addert til en kronester. Reaksjonen skjer i et klorert, organisk oppløsningsmiddel som diklormetan, dikloretan eller kloroform, eller i en eter som tetrahydrofuran mellom -70°C og $+40^\circ\text{C}$, fortrinnsvis under argon eller nitrogen. Anvendelsen av hydroksyderivatet med 16S-konfigurasjon fører til konfigurasjonen 16R. Beskyttelsen og debeskyttelsen av hydroksyresten i 14-posisjon skjer på i og for seg kjent måte som ikke påvirker resten av molekylet [T.W. Greene og P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", (2. utg.), A. Wiley – Interscience Publication (1991)].

For fremstilling av en forbindelse (β) der R_3 er en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalifatisk ester som kan være substituert, gjennomføres forestringen ved hjelp av reaksjon mellom en syre eller et reaktivt syrederivat som syreklorid, reaktiv ester eller anhydrid, eventuelt i nærvær av et koblings-

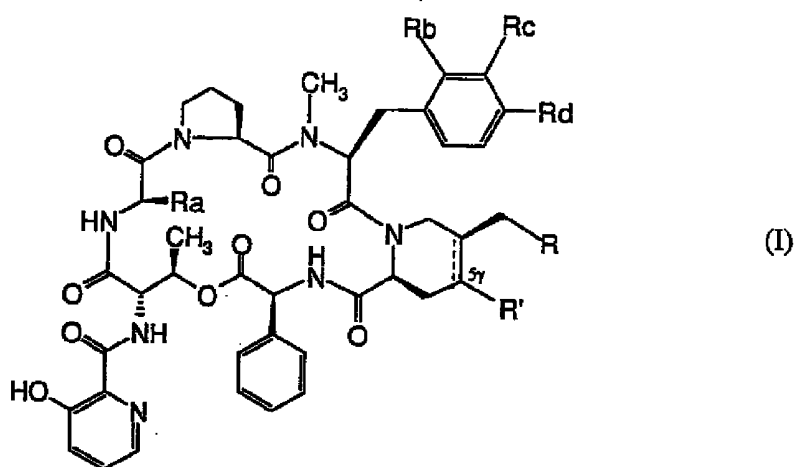
30

middel, for eksempel et karbodiimid som dicykloheksylkarbodiimid, og et tertiært amin, for eksempel trialkylamin som trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin eller et derivat derav, og eventuelt en katalysator som 4-N-dimetylaminopyridin, ved en temperatur mellom -40°C og $+80^{\circ}\text{C}$, i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et amid som dimetylformamid eller N-metyl-2-pyrrolidinon, pyridin, et halogenert oppløsnings-

5 middel som diklormetan, dikloretan eller kloroform, videre en eter som tetrahydrofuran, dioksan eller dimetoksyetan. Funksjonene som kan interferere reaksjonen beskyttes på forhånd.

10 De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen uten å begrense den.

I de følgende eksempler studeres NMR-spekteren i deuterokloroform og nomenklaturen som benyttes er den i henhold til J.O. Anteunis et al. i "Eur. Biochem.", 58, 259 (1975):



15

Kolonnekromatografi gjennomføres, hvis ikke annet er sagt, under atmosfæriske trykk ved bruk av et 0,063-0,02 mm silisiummateriale. I enkelte spesielle tilfeller skjer rensingen ved flashkromatografi ved bruk av et silisiummateriale på 0,04-0,063 mm

20 eller ved HPLC på et C_{8-18} -podet silisiummateriale. Under kromatografiske målinger analyseres fraksjonene ved tynnsjikt-kromatografi på Merck 60F254 silisiumdioksyd-plater eller analytisk HPLC. Fraksjonene som tilsvarer den samme R_f eller en samme retensjonstid regruppes og konsentreres til tørr tilstand ved et redusert trykk ($30-45^{\circ}\text{C}$; 2,7 kPa). De således oppnådde produkter analyseres ved vanlige spektroskopiske tek-

25 nikker som NMR, IR eller MS, noe som tillater å identifisere de ventede produkter.

Eksempel 1

Til en 3-halskolbe inneholdende 500 cm³ acetonitril innføres 60 g av en råblending inneholdende 33 mol-% 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E, fremstilt under de nedenfor beskrevne betingelser, og så 18 cm³ morfolin. Blandingen oppvarmes i 5 timer til tilbakeløp og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 68,8 g av et faststoff som tas opp i 200 cm³ vann som er mettet med natriumbikarbonat, og 200 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 56,4 g av et gult faststoff hvor til det settes 300 cm³ vann og 140 cm³ 1N saltsyre. Den oppnådde, vandige fase ekstraheres suksessivt med 4 x 100 cm³ etylacetat og 1 x 100 cm³ diklormetan og bringes så til pH 7,8 ved tilsetning av 12 g natriumbikarbonat og ekstraheres med 400 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å oppnå 41,3 g av et gult faststoff som renses ved kromatografi på 200 g silisiumdioksyd og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår på denne måte et faststoff som krystalliseres fra metanol:vann i volumforholdet 90:10. En andre krystallisering av 5,05 g faststoff, krystallisert på denne måte fra 20 cm³ metanol fører, etter filtrering og tørking ved 45°C og 90 Pa til 4,5 g 5δ-(1-morfolino)metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitaktig pulver som smelter ved 180°C.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,08 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5β); 1,27 (mt, 2H : 1H i CH₂ ved 3β og 1H i CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3γ); 1,66 og 1,72 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3β); 2,36 (mf, 4H : NCH₂ i morfolin); 2,47 (stor dd, J = 16,5 og 5 Hz, 1H : den andre H i CH₂ ved 5β); 2,85 (s, 2H : CH₂N); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 4β); 3,17 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,27 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3δ); 3,34 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O i morfolin); 4,57 (dd, J = 8 og 5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,82 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H i CH₂ ved 5ε); 4,89 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,27 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,55 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatisk ved 4ε); 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatisk ved 4δ); 7,20-7,45 (mt :

35

7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,76 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,51 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,69 (s, 1H : OH).

- 5 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E kan oppnås på følgende måte:

I en 3-halskolbe inneholdende 100 cm³ tetrahydrofuran innføres 5,9 g (5 γ R,5 γ S)-5 γ -hydroksy-5 γ -desoksy-5 δ -metylen-pristinamycin I_A (50:50-blanding av de to isomerer) og deretter 1 cm³ tionylklorid. Blandingen omrøres over natten ved 20°C og filtreres.
 10 Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 45°C under redusert trykk for å gi et faststoff som tas opp i 100 cm³ mettet, vandig natriumbikarbonat og 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Man oppnår på denne måte 1,45 g av et råprodukt som renses ved to suksessive kromatografier over silisiumdioksyd og elueres med diklormetan:metanol i volum-
 15 forholdet 98:2 for å gi 1,24 g råblanding inneholdende 50 mol-% 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff.

(5 γ R)- og (5 γ S)-5 γ -hydroksy-5 γ -desoksy-5 δ -metylen-pristinamycin I_A kan oppnås på følgende måte:

20

Til en 3-halskolbe inneholdende 100 cm³ metanol og 50 cm³ diklormetan innføres 10 g 5 δ -metylen-pristinamycin I_A og 2,8 g vannfri ceriumklorid. Til denne blanding avkjølt til 0°C settes i små porsjoner 0,47 g natriumborhydrid. Reaksjonsblandingen omrøres deretter i 3 timer og fortynnes så med 100 cm³ vann. pH-verdien i den vandige fase
 25 justeres til 5 ved tilsetning av eddiksyre. Den resulterende blanding konsentreres så under redusert trykk. Den gjenværende vandige fase bringes til pH 7 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat og ekstraheres med 2 x 50 cm³ diklormetan. De organiske faser samles og tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 7,6 g av et faststoff der 2 g renses ved tre suk-
 30 sessive HPLC-gjennomganger over 450 g C₈₋₁₀ μ m silika og eluering med vann:acetonitril i volumforholdet 70:30, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inneholdende 5 γ S-isomeren samles, acetonitril fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-verdien i den vandige fase justeres til 7 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Det dannede precipitat filtreres og omrøres i 20 cm³ dietyleter. Det resulterende faststoff
 35 filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,19 g (5 γ S)-5 γ -hydroksy-5 γ -desoksy-5 δ -metylen-pristinamycin I_A i form av et hvitt faststoff som smelter ved 166°C. Ved å arbeide på samme måte for fraksjonene inneholdende 5 γ R-isomeren oppnås 0,18 g

(5γR)-5γ-hydroksy-5γ-desoksy-5δ-metylen-pristinamycin I_A i form av et hvitt faststoff som smelter ved 246°C.

(5γS)-5γ-hydroksy-5γ-desoksy-5δ-metylen-pristinamycin I_A:

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,47 (dt, J = 15 og 5,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5β); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,10 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3β); 1,25-1,40 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3γ); 1,35 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55-1,80 (mt : 3H'er tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og til CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,13 (stor d, J = 15 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,90 (dd, J = 13 og 5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 4β); 2,98 (s, 6H : ArN(CH₂)₂); 3,15-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,20 (s, 3H : NCH₃); 3,38 (d, J = 14,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,52 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,90 (mt, 1H : CH ved 5γ); 4,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,81 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,88 (d, J = 14,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,91 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 4,91 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,03 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 4,95 og 5,00 (store 2 s, 1H hver : =CH₂); 5,17 (dd, J = 11 og 5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,70 (d, J = 8 Hz, 1H : OH ved 5γ); 5,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,92 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,20-7,35 (mt : 5H'er tilsvarer aromatiske H'er ved 6α); 7,38 (AB-grense, 2H : H₄ og H₅); 7,78 (mt, 1H : H₆); 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 9,10 (d, J = 8,5 Hz : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

25

(5γR)-5γ-hydroksy-5γ-desoksy-5δ-metylen-pristinamycin I_A:

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,17 (delt t, J = 12 og 5,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5β); 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,18 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3β); 1,28 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3γ); 1,34 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,57 (mt : 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,39 (dd, J = 12 og 6 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,90-3,00 (mt, 1H : av CH₂ ved 4β); 2,96 (s, 6H : ArN(CH₂)₂); 3,06 (d, J = 14 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,20 (dd, J = 13,5 og 10 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 4β); 3,28 og 3,49 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 3δ); 4,55 (dd, J = 8 og 7 Hz, 1H

30

35

: CH ved 3 α); 4,70 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 4,79 (mt, 1H : CH ved 2 α); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,00-5,15 (mt, 3H : CH ved 5 α - den andre H av CH₂ ved 5 ϵ og 1H av =CH₂); 5,17 (stor s, 1H : den andre H av =CH₂); 5,21 (dd, J = 10 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,65 (d, J = 8,5, 1H : CH ved 6 α); 5,90 (mt, 1H : CH ved 1 β); 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,45 (mt: 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,76 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,61 (d, J = 8,5 Hz : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

10

Eksempel 2

I en 3-halskolbe inneholdende 350 cm³ diklormetan innføres 21,2 g 5 δ -(1-morfolino)-metyl-5 γ -desoksy-5 γ -hydroksy-pristinamycin I_A (blanding av 5 δ - og 5 γ -isomerene). Til blandingen, avkjølt til 0°C, settes 14,3 cm³ dietylaminosvoveltrifluorid. Etter tilsetning omrøres reaksjonsblandingen ved 20°C i 18 timer og helles så over 400 cm³ vann. pH-verdien i den vandige fase bringes til 7 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Den organiske fase dekanteres, vaskes med 200 cm³ vann, tørkes over natriumsulfat, filtreres til tørr tilstand og tas opp i 200 cm³ etylacetat. Det danne uoppløselige materialet filtreres og filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Man oppnår 10,6 g av et råprodukt som renses ved kromatografi på 250 g silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97,5:2,5 og man oppnår 4,5 g av et faststoff som renses i to lotter på 1,5 g og 3 g, ved to suksessive preparative HPLC-gjennomganger på 450 g C₈- 10 μ m silikagel og eluering med vann:acetonitril i volumforholdet 70:30 inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene, henholdsvis 4 og 8 og 3 til 5 samles, acetonitrilet fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-verdien i den gjenværende vandige fase justeres til 7 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Det dannede precipitat filtreres, skylles med 20 cm³ vann og 20 cm³ isopropyleter og tørkes så ved 40°C og 90 Pa og man oppnår 0,35 g (1,7%) 5 δ -(1-morfolino)metyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E.

30

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,08 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5 β); 1,27 (mt, 2H : 1H i CH₂ ved 3 β og 1H i CH₂ ved 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3 γ); 1,66 og 1,72 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2 β); 2,00 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3 β); 2,36 (mf, 4H : NCH₂ i morfolin); 2,47 (stor dd, J = 16,5 og 5 Hz, 1H : den andre H i CH₂ ved 5 β); 2,85 (s, 2H : CH₂N); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, J = 14 og 6,5 Hz,

35

1H : 1H i CH₂ ved 4β); 3,17 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,27 (mt, 1H : 1H i CH₂ ved 3δ); 3,34 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O av morfolin); 4,57 (dd, J = 8 og 5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,82 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H i CH₂ ved 5ε); 4,89 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,27 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,55 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatisk ved 4ε); 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatisk ved 4δ); 7,20-7,45 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,76 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,51 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,69 (s, 1H : OH).

15 5δ-(1-morfolino)metyl-5γ-desoksy-5γ-hydroksy-pristinamycin I_A (blanding av 5δ- og 5γ-isomerene) kan oppnås på følgende måte:

I en kolbe anbringes 11 g 5δ-(1-morfolino)metyl-pristinamycin I_A (90:10-blanding 5δS- og 5δR-isomerene) i 120 cm³ 1,2-dimetoksyetan, hvoretter det tilsettes 0,42 g natriumborhydrid. Etter omrøring over natten ved 20°C tilsettes 60 cm³ isopropanol og ytterligere 0,42 g natriumborhydrid og deretter fortsettes omrøringen i 5 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørr tilstand ved redusert trykk, fortynnes med 40 cm³ diklormetan og 400 cm³ destillert vann hvor til det er satt 1N saltsyre for å justere pH-verdien til 3. Den vandige fase dekanteres og vaskes med 3 x 30 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved under redusert trykk for å gi 10,84 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient CH₂Cl₂:MeOH i volumforholdet 998:2 → 96:4 for å oppnå 1,6 g av et produkt som omrøres i 50 cm³ dietyleter. Etter filtrering og tørking ved 50°C og 90 Pa oppnås 1,14 g 5δ-(1-morfolino)metyl-5γ-desoksy-5γ-hydroksy-pristinamycin I_A (blanding av 90:10 5δ-isomerer og 50:50 5γ-isomerer) i form av et hvitt faststoff som smelter nær 180°C (lite rent).

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,42 (dt, J = 15 og 5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,02 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3β); 1,15-1,35 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,45-1,80 (mt : 4H'ene tilsvarer aromatiske CH'er ved 5δ - den andre H av CH₂ ved 3γ og av CH₂ ved 2β); 1,97 (mt, 1H : den andre H

av CH₂ ved 3β); 2,13 (stor d, J = 15 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,27 (dd, J = 12 og 6 Hz, 1H : 1H av CH₂N); 2,30-2,50 (mt, 4H : den andre H av CH₂N – 1H 2 NCH₂ av morfolin og 1H av CH₂ ved 5ε); 2,45-2,60 (mt, 2H : den andre H av 2 NCH₂ av morfolin); 2,80-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,96 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,10-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,21 (s, 3H : NCH₃); 3,40-3,60 (mt, 2H : den andre 1H av CH₂ ved 3δ og CH ved 5γ); 3,76 (mt, 4H : 2 OCH₂'er av morfolin); 4,46 (stor d, J = 13 Hz, 1H : den andre H av CH₂ og 5ε); 4,50 (t, J = 8 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,81 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,90 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,04 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,25-5,35 (mt, 2H : OH ved 5γ og CH ved 4α); 5,80 (d, J = 9 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,98 (dq, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,15-7,35 (mt, aromatiske 5H ved 6); 7,40 (AB-grense, 2H : H₄ og H₅); 7,86 (dd, J = 4 og 2 Hz, 1H : H₆); 8,48 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 9,15 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

5δ-(1-morfolino)metyl-pristinamycin I_A (90:10-blanding av isomerene 5δR og 5δS) kan oppnås på følgende måte.

I en kolbe som holdes under nitrogen anbringes 4 g 5δ-metylen-pristinamycin I_A i oppløsning i en blanding av 10 cm³ diklormetan og 50 cm³ metanol hvoretter det tilsettes 1,8 cm³ morfolin. Blandingen settes hen i 4 dager under omrøring, konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk ved 30°C, omrøres i 40 cm³ dietyleter. Supernatanten trekkes av og det resulterende faststoff omrøres i 40 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 2,7 kPa for å gi 3,54 g 5δ-(1-morfolino)metyl-pristinamycin I_A (90:10-blanding av isomerene 5δR og 5δS) i form av et hvitaktig faststoff inneholdende 1 mol morfolin pr. mol produkt. Faststoffet benyttes som sådant.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm):

Eksempel 3

Fraksjonene henholdsvis 10 til 14 og 7 til 13 fra kromatografien i eksempel 2 behandles under de samme betingelser som i eksempel 2 for å gi 0,37 g (1,8%) (5δR,5γS)-5γ-desoksy-5γ-fluor-5δ-(1-morfolino)metyl-pristinamycin I_A av et hvitt faststoff som smelter ved 162-164°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,29 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,10 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3β); 1,26 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt, 1H, den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,65 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 2β); 1,75 (mt, 2H : CH ved 5δ og den andre H av CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,05 (t, J = 13,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 2,22 (stor t, J = 11,5 Hz, 1H : 1H av CH₂N); 2,30-2,45 (mt, 3H : den andre H av CH₂ ved 5β og 2H av 2 CH₂N av morfolin); 2,55-2,65 (mt, 3H : den andre H av CH₂N av de to andre H'er i CH₂N av morfolin); 2,90-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,49 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,77 (mt, 4H : 2 CH₂O'er i morfolin); 4,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,65-4,90 (mt, 2H : CH ved 5γ og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,79 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,88 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,09 (mt, 1H : CH ved 5α); 5,27 (dd, J = 10 og 6 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,65 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (stor q, 1H : CH ved 1β); 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,64 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,97 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,15-7,45 (mt : 5H'er tilsvarende aromatiske H'er ved 6α); 7,36 (AB-grense, 2H : H₄ og H₅); 7,84 (dd, J = 4 og 2 Hz, 1H : H₆); 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,70 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Eksempel 4

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 5 g av en råblending inneholdende 50 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B, og 1,2 cm³ di-n-propylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakesløp i 2 timer og konsentreres så under redusert trykk for å gi 5,2 g av et faststoff som renses ved kromatografi over silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår på denne måte 1,35 g av et faststoff som renses, i to omganger (0,5 og 0,75 g) med to suksessive HPLC-kromatografier over 450 g C₈ 10 μm silika og elueres med vann:acetonitril i volumforholdet 60:40, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. For hver lott blir reaksjonene inneholdende det ventede produkt samlet og acetonitrilen fjernet ved 40°C og 2,7 kPa. Den gjenværende vandige fase bringes til pH 7-8 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat og ekstraheres så med 400 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved redusert trykk. De to faststoffer som oppnås krystalliseres begge fra 100 cm³ cyklo-

heksan for å gi henholdsvis 0,3 g og 0,28 g av et faststoff. De to lotter forenes, oppløses i 10 cm³ diklormetan og 3 cm³ etanol, konsentreres til tørr tilstand og omrøres så i 20 cm³ diisopropyleter. Precipitatet filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,35 g 5δ-dipropylaminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvite krystaller som smelter ved 200-202°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,85-0,95 (mt, 9H : CH₃ ved 2γ og de 2 CH₃ i dipropylamin); 1,10 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,25 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,45 (mt, 4H : de to CH₂ sentrale i dipropylamin); 1,50-1,65 (mt : 1H tilsvarende den andre i CH₂ ved 3γ); 1,66 og 1,74 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre av CH₂ ved 3β); 2,30 (mt, 4H : de 2 NCH₂'er i dipropylamin); 2,47 (stor dd, J = 16 og 4,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,80-3,05 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4β og CH₂N); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,33 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,57 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,84 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,89 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 10 og 8 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,47 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,88 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'er tilsvarende aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,70 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Eksempel 5

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 70 cm³ acetonitril, 5 g av en råblending inneholdende 50 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 0,7 cm³ piperidin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbaketilbake i 45 minutter og konsentreres så under redusert trykk for å gi 5,7 g av et faststoff som renses ved kromatografi på silikagel og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 → 95:5. Fraksjonene inneholdende det ventede produkt forenes og konsentreres til tørr tilstand. Faststoffet omrøres i 100 cm³ cykloheksan, filtreres og tørkes under redusert trykk for å gi 0,58 g faststoff som krystalliseres fra 50 cm³ cykloheksan og deretter 40 cm³ av det samme oppløsningsmiddel. Det således oppnådd faststoff filtreres og tørkes

ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,37 g 5δ-piperidinometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form et fast, bomullshvitt stoff som smelter ved 200-202°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,08 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H i CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H i CH₂ ved 3β og 1H i CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,35-1,75 (mt, de 8H'er tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ - til CH₂CH₂CH₂ i piperidin og til 1H av CH₂ ved 2β); 1,75 (mt, 1H, den andre H av CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3β); 2,29 (mf, 4H : NCH₂ i piperidin); 2,48 (stor dd, J = 16,5 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,81 (s, 2H : CH₂N); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,36 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,59 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (stor d, J = 10 og 1Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,23 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,47 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'er tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,72 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,35-8,45 (mt, 2H : CONH ved 1 og CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

25 Eksempel 6

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 50 cm³ acetonitril, 5,3 g av en råblanding inneholdende 25 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E fremstilt under betingelser identisk med det som er beskrevet i eksempel 1, og 0,4 cm³ pyrrolidin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 45 minutter og konsentreres så under redusert trykk ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff omrøres i 100 cm³ cykloheksan og 100 cm³ dietyleter. Det dannede precipitat filtreres, vaskes med 25 cm³ dietyleter og kromatograferes ved preparativ HPLC på 450 g C₈ 10 μm silika og elueres med vann:acetonitril i volumforholdet 65:35 inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt samles og acetonitrilen fjernes ved 40°C og 2,7 kPa. Den gjenværende vandige oppløsning justeres til pH 7-8 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat og ekstraheres så med 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under

reduisert trykk for å gi et faststoff som omrøres i 20 cm³ diisopropyleter, filtreres og tørkes ved 45°C og 90 Pa. Man oppnår på denne måte 0,49 g 5δ-(1-pyrrolidinylmetyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvite krystaller som smelter ved 164-166°C.

- 5 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,11 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,24 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,54 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,85 (mt, 6H'er tilsvarer CH₂ ved 2 β og til CH₂ i pyrrolidin); 1,99 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3β); 2,42
10 (mt, 4H : NCH₂ i pyrrolidin); 2,48 (stor dd, J = 17 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,90-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (s, 2H : CH₂N); 3,15-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,16 (s, 3H : NCH₃); 3,38 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,45 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,58
15 (dd, J = 8,5 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,80-4,95 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 5 ε og CH ved 1 α); 5,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 10 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,86 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8
20 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'er tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,71 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (stor s, 1H : OH).

25 Eksempel 7

- Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 10 g av en rå-
blanding inneholdende 50 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og
3,7 cm³ 2,6-dimetylmorfolin (blanding av cis- og transisomerene). Reaksjonsblandingen
oppvarmes til tilbakeløp i 1 time og konsentreres deretter ved 45°C og 2,7 kPa for å gi
30 13,4 g av et faststoff som tas opp i 100 cm³ mettet, vandig natriumbikarbonat. Den
resulterende blanding ekstraheres med 2 x 100 cm³ diklormetan. De organiske faser
samles, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 12,1 g
faststoff som renses ved to suksessive kromatografier og eluering med diklor-
metan:metanol i volumforholdet 98:2 for å oppnå et faststoff som omrøres i 30 cm³
35 dietyleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa. Man oppnår på denne måte 0,5 g
5δ-(2,6-dimetyl-morfolinometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E (isomerblanding) i
form av et kremfarvet faststoff som smelter nær 165°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): Hvordan det observeres en blanding av de to diastereomerer cis og trans på morfolin: 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,02 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15 og 1,20 (2 d, J = 7 Hz, 3H hver : CH₃ i 2,6-dimetylmorfolin); 1,20-1,45 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,75 (mt, 3H'er tilsvarer 1H av CH₂ ved 2β og 2H'er av NCH₂ i 2,6-dimetylmorfolin); 1,74 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H i CH₂ ved 3β); 2,45 (stor dd, J = 17 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,68 (mt, 2H : de andre 2 H'er av NCH₂ i 2,6-dimetylmorfolin); 2,77 og 2,86 (2 d, J = 13 Hz, 1H hver : CH₂N); 2,90-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,15-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,32 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,60 og 3,70 (2 mts, 1H hver : CHO i morfolin); 4,58 (dd, J = 8,5 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,84 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,21 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'er tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,72 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,48 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (stor s, 1H : OH).

Eksempel 8

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 10 g av en råblanding inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 3,8 g 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin.hydroklorid og 2,75 cm³ trietylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 1 time og konsentreres ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 14,3 g kastanjefarvet faststoff som renses ved to preparative HPLC-kromatografier over 450 g C₈ 10 μm og elueres med vann:acetonitril i volumforholdet 65:35 inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inneholdende det ønskede produkt samlet og acetonitrilen fjernes ved 40°C og 2,7 kPa. pH-verdien i den gjenværende vandige fase justeres til 7-8 ved tilsetning av vandig, mettet natriumbikarbonat. Det oppnådde precipitat filtreres, skylles med 50 cm³ diisopropyleter og tørkes ved 40°C

og 90 Pa for å gi 0,63 g 5δ-[4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridylmetyl]-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter ved 172°C.

¹H-NMR-spektrum (600 MHz, CDCl₃): 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,13
 5 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,21 (mt, 2H : 1H av
 CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ);
 1,53 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,65 og 1,73 (2 mts : 2H'er
 tilsvarende CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,40-
 2,65 (mt, 5H : NCH₂CH₂ i 1,2,3,6-tetrahydropyridin og den andre H av CH₂
 10 ved 5β); 2,90-3,05 (mt, 3H : CH₂N og 1 H av CH₂ ved 4β); 2,93 (s, 6H :
 ArN(CH₃)₂); 3,06 (mt, 2H : NCH₂ i 1,2,3,6-tetrahydropyridin); 3,10-3,30 (mt,
 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,15 (s, 3H :
 NCH₃); 3,40 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,45 (mt, 1H : den
 andre H av CH₂ ved 3δ); 4,56 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,76
 15 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε);
 4,86 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved
 5α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,22 (dd, J = 9 og 7 Hz, 1H : CH
 ved 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,56 (mt, 1H : CH ved 5γ);
 5,87 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,00 (mt, 1H : CH= i 1,2,3,6-tetra-
 20 hydropyridin); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H
 : aromatisk H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 6,97 (t, J
 = 8,5 Hz, 2H : aromatisk H ved orto av F); 7,20-7,30 (mt : 5H'er tilsvarende
 aromatiske H'er ved 6α); 7,30-7,40 (mt, 4H : aromatisk H ved meta av F –
 H₄ og H₅); 7,71 (d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,48 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved
 25 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,65 (s, 1H : OH).

Eksempel 9

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 50 cm³ acetonitril, 5 g av en råblending
 inneholdende 50 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 0,6 g tio-
 30 morfolin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 2 timer og konsentreres ved 45°C og 2,7
 kPa. Faststoffet tas opp i 100 cm³ vann. Det uoppløselige filtreres av, vaskes med 20
 cm³ vann for å gi 5,4 g av et fast kastanjefarvet stoff som renses ved kromatografi på
 silikagel og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 → 98:2
 og deretter ved preparativ HPLC på 450 g C₈ 10 μm silika og eluering med vann:aceto-
 35 nitril i volumforholdet 65:35, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inne-
 holdende det ventede produkt samlet, acetonitrilen fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-
 verdien i den gjenværende vandige fase justeres til 7-8 ved tilsetning av mettet, vandig

natriumbikarbonat. Det oppnådde precipitat filtreres, vaskes med 20 cm³ vann og tørkes ved 45°C og 90 Pa for å gi 0,31 g 5δ-tiomorfolinometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et hvitt faststoff som smelter ved 160°C.

5 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,04 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,85 (mt, 2H'er tilsvarende CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,46 (meget stor
10 d, J = 16 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,65 (mf, 8H : NCH₂CH₂S i tiomorfolin); 2,90 (stor s, 2H : CH₂N); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,95-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,25 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,19 (s, 3H : NCH₃); 3,29 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,59 (dd, J
15 = 8 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,75 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,82 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,89 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,50 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,59
20 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4 δ); 7,20-7,45 (mt : 7H'er tilsvarende aromatiske H'er ved 6α - og til H₃ og til H₅); 7,74 (mt, 1H : H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

25 Eksempel 10

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 200 cm³ acetonitril, 6 g av en råblending inneholdende 50 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 4,8 g 4-acetyl-4-fenylpiperidin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 3 timer og konsentreres så ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 100 cm³ vann og 100 cm³ diklormetan. Den
30 organiske fase dekanteres og tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 10,6 g av et kastanjefarvet faststoff som renses ved to suksessive kromatografier over silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte et faststoff som omrøres i 30 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 45°C og 90 Pa for å gi 0,46 g 5δ-(4-acetyl-4-fenylpiperidinometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter ved 171°C.
35

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,06 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,53 (mt : 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,85 (mt : 2H'er tilsvarende CH₂ ved 2β); 1,90-2,25 – 2,45 og 2,62 (3 serier av met, totalt 8H : NCH₂CH₂ i piperidin); 1,91 (s, 3H : COCH₃); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,40-2,45 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,82 (stor s, 2H : CH₂N); 2,85-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,10-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,16 (s, 3H : NCH₃); 3,31 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,48 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,58 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,89 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,10 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,23 (dd, J = 9 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,47 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,15-7,40 (mt : 12H'er tilsvarende aromatiske H'er ved 6α - til aromatiske H'er av fenyl – til H₄ og H₅); 7,74 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,49 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

Eksempel 11

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 6 g av en råblanding inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 2,4 cm³ N-metylbutylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 3 timer og konsentreres så ved 45°C i 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 100 cm³ vann og den resulterende blanding ekstraheres med 2 x 70 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 6,5 g råprodukt som renses ved to suksessive kromatografier på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte et faststoff som omrøres i 30 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,5 g 5δ-N-metyl-N-butylaminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et gult faststoff som smelter ved 168°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, CDCl₃): 0,85-0,95 (mt, 6H : CH₃ ved 2γ og CH₃ av butyl); 1,10 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H :

CH₃ ved 1γ); 1,34 og 1,44 (2 mts, 2H hver : CH₂CH₂ sentrale i butyl); 1,54 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,11 (s, 3H : NCH₃); 2,27 (mt, 2H : NCH₂ i butyl); 2,47 (stor dd, J = 16 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,83 (AB, J = 13 Hz, 2H : CH₂N); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,34 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,57 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,75-4,85 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,80 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,52 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,35 (mt, 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og til H₅); 7,72 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (stor s, 1H : OH).

20 Eksempel 12

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 6 g av en råblending inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 2 cm³ (S)-prolinol. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 3 timer og konsentreres så ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 200 cm³ vann og 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og tørkes så over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 6,2 g råprodukt som kromatograferes på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår et faststoff som omrøres i 30 cm³ dietyleter og 30 cm³ petroleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,67 g 5δ-[(S)-2-hydroksymetylpyrrolidino]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter ved 147°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,01 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-2,00 (mt : 6H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β og til CH₂ i pyrrolidin); 2,02 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,30 (mt, 1H : 1H av NCH₂ i pyrrolidin); 2,44 (dd stor, J = 17 og 5 Hz,

1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,62 (mt, 1H : NCH i pyrrolidin); 2,77 (d stor, J = 12 Hz, 1H : 1H av CH₂N); 2,85-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,05-3,35 (mt, 5H : den andre H av NCH₂ i pyrrolidin – den andre H av CH₂ ved 4β - den andre H av CH₂N – 1H av CH₂ ved 3δ og 1H av CH₂ ved 5ε); 3,19 (s, 3H : NCH₃); 3,40 (mt, 1H : 1H av CH₂O); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,64 (dd, J = 11,5 og 3 Hz, 1H : den andre H av CH₂O); 4,56 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,88 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 4,94 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,51 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,59 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55-6,70 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,74 (dd, J = 4 og 1,5 Hz, 1H : H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,49 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (stor s, 1H : OH).

Eksempel 13

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 50 cm³ acetonitril, 2 g av en råblending inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 0,75 cm³ 2-(N-metyl-N-aminometyl)-1,3-dioksolan. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 3 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 100 cm³ vann og 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 2,0 g gult faststoff som renses ved kromatografi over silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Etter konsentrasjon av fraksjonene tørkes det oppnådde faststoff ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,24 g 5δ-[N-metyl-N-2-(1,3-dioksolanyl)metyl]aminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et gult faststoff som smelter ved 149°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,01 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,53 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,28 (s, 3H : NCH₃); 2,44 (stor dd, J = 16 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,50 og 2,58 (2 dd, J = 13 og 4,5 Hz, 1H hver : NCH₂); 2,85-3,05 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4β og CH₂N ved 5δ); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,10-3,30

(mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,36 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,44 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,75-4,00 (mt, 4H : OCH₂CH₂O); 4,56 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,76 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 4,97 (t, J = 4,5 Hz, 1H : OCHO); 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,21 (dd, J = 9 og 6 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,57 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H³ ene tilsvarende aromatiske H³ er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,72 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (stor s, 1H : OH).

15 Eksempel 14

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 10 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 3,5 g 4-piperidinetanol. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 2 timer og konsentreres ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 50 cm³ vann og 50 cm³ diklormetan.

20 Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 6,2 g kastanjebrunt faststoff som renses over silika ved eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 og så ved HPLC på 450 g C₈ 10 μm silika og eluering med vann:acetonitril i volumforholdet 70:30 inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inneholdende de ventede stoffer samles, acetonitrilet

25 fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-verdien av gjenværende vandige fase justeres til 7-8 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Den vandige fase ekstraheres med 2 x 50 cm³ diklormetan. De organiske faser samles og tørkes så over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Det oppnådde faststoff omrøres i 45 cm³ dietyl-eter, filtreres, vaskes med 10 cm³ diisopropyleter og tørkes så ved 40°C og 90 Pa for å gi

30 0,70 g 5δ-[4-(2-hydroksyetyl)piperidino]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et hvitt faststoff som smelter ved 240°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,10 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,15-1,80 (mt, 5H : CH₂ i piperidin og CH i piperidin); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,45-1,60 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,51 (q, J = 7 Hz, 2H : CH₂ i hydroksyetyl);

1,60-1,80 (mt, 2H : CH₂ ved 2β); 1,84 (stor t, J = 11 Hz, 2H : aksiale H av NCH₂ på piperidin); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,49 (stor dd, J = 16,5 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,75-2,90 (mt, 4H : CH₂N og ekvatoriale H av NCH₂ på piperidin); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂);
 5 2,99 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,15-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,35 (stor d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,70 (t, J = 7 Hz, 2H : CH₂O); 4,59 (dd, J = 8,5 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (stor d, J = 17,5 Hz, 1H : den
 10 andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 8 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ);
 15 7,25-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,73 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (stor s, 1H : OH).

Eksempel 15

20 Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 7 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 1,25 cm³ 1-(2-pyridyl)piperazin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 2 timer til 60°C og konsentreres så ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 50 cm³ vann og 100 cm³ diklormetan. Den vandige fase reekstraheres med 50 cm³ diklormetan. De organiske faser samles,
 25 tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 7,6 g av et beigeifarvet faststoff som renses ved to suksessive flashkromatografier over silika og eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 → 98:2. Man oppnår på denne måte et faststoff som omrøres i 60 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 1,5 g 5δ-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i
 30 form av et beigeifarvet pulver som smelter ved 148°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,06 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,22 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt, 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,40-2,55 (mt, 5H : den andre H av CH₂ ved 5β og CH₂N i piperazin); 2,90 (s, 2H : CH₂N); 2,95 (s,

6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H: 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,36 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,40-3,65 (mt, 5H : den andre H av CH₂ ved 3δ og CH₂NAr i piperazin); 4,60 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,88 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,51 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,88 (delt q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,50-6,70 (mt, 3H : CONH ved 2 – H ved 3 i pyridin og H ved 5 i pyridin); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,46 (delt t, J = 8 og 2 Hz, 1H : H ved 4 i pyridin); 7,73 (dd, J = 4 og 1,5 Hz, 1H : H₆); 8,18 (dd, J = 5 og 2 Hz, 1H : H ved 6 i pyridin); 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

Eksempel 16

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 30 cm³ acetonitril, 3 g av en råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 1,4 cm³ N-benzyletanolamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes i 8 timer under tilbakeløp og konsentreres så ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 50 cm³ vann og 10 cm³ 2N saltsyre. Den vandige fase ekstraheres med 2 x 100 cm³ etylacetat og 2 x 100 cm³ dietyleter og deretter tilsettes 2 g natriumbikarbonat. Det dannede hvite precipitat filteres og tas så opp i 50 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes suksessivt med 3 x 50 cm³ vann og 3 x 50 cm³ mettet, vandig natriumklorid og tørkes så over magnesiumsulfat, filteres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 2 g hvitt produkt som renses ved kromatografi på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 → 96:4. Man oppnår på denne måte et faststoff som omrøres i 40 cm³ dietyleter, filteres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,68 g 5δ-[N-benzyl-N-(2-hydroksyetyl)]aminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et faststoff som smelter ved 148°C.

Til dette faststoff, oppløst i 10 cm³ etylacetat, settes 0,063 g metansulfonsyre. Den oppnådde blanding omrøres i 1 time og fortynnes så med 10 cm³ dietyleter. Etter omrøring over natten filteres precipitatet, vaskes med 2 x 5 cm³ dietyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa over fosforpentoksyd. Man oppnår på denne måte 0,5 g 5δ-[N-benzyl-N-(2-

hydroksyetyl)]aminometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B i form av hvite krystaller som smelter ved 165°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,85-1,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,10-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,56 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,65 og 1,72 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2 β); 2,02 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,44 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,84 (s, 3H : SO₂CH₃); 2,90-3,30 (mt, 2H : NCH₂); 2,95-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 2,98 (stor s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,10-3,25 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 δ og den andre H av CH₂ ved 4 β); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,35-4,00 (2 mfs trinnet, 2H totalt : CH₂N); 3,40-3,55 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 5 ϵ og den andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,90 (meget stor s, 2H : CH₂O); 4,40 og 4,54 (2 mts, 1H hver : ArCH₂N); 4,54 (mt, 1H : CH ved 3 α); 4,76 (mt, 1H : CH ved 2 α); 4,85-4,95 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,18 (dd, J = 9,5 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,66 (mt, 1H : CH ved 6 α); 5,80-5,95 (mf, 1H : CH ved 5 γ); 5,86 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,53 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,55-6,95 (bred mf, 2H : aromatisk H ved 4 ϵ); 6,98 (mf, 2H : aromatisk H ved 4 δ); 7,20-7,55 (mt, 12H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til aromatiske H'er av benzyl - til H₄ og H₅); 7,73 (mf, 1H : H₆); 8,34 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,72 (bred mf, 1H : CONH ved 6); 9,60-10,50 (meget bred mf, 1H : OH av metansulfonat); 11,64 (s, 1H : OH).

Eksempel 17

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 80 cm³ acetonitril, 8 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B og 1,48 g N-etyloksykarbonylpiperazin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 3 timer og konsentreres så ved 45°C og 2,7 kPa. Faststoffet tas opp i 200 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 100 cm³ vann, dekanteres og tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 7,4 g av et grønt faststoff som renses ved to flashkromatografier på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 og så 98:2, deretter ved to preparative HPLC-kromatografier over 500 g 20-45 μ m silika og eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 \rightarrow 99:1, og til slutt ved preparativ HPLC på 450 g C₈ 10 μ m silikagel og eluering med vann:acetonitril i volumforholdet 60:40, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Frak-

sjonene inneholdende de tilsiktede forbindelser samles, acetonitrilen fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-verdien i den vandige fase justeres til 7 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Det dannede precipitat filtreres, vaskes med 30 cm³ vann, skylles med 2 x 30 cm³ diisopropyleter og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,36 g 5δ-[4-etyloksykarbonylpiperazin-1-yl]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et hvitt pulver som smelter nær 165°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,06 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ i etyl); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,15-2,60 (bred mf, 4H : CH₂N i piperazin); 2,46 (dd, J = 16 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85-3,05 (mt, 3H : CH₂N og 1H av CH₂ ved 4β); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,30-3,75 (bred mf, 4H : CH₂HCO i piperazin); 3,34 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,13 (q, J = 7,5 Hz, 2H : COOCH₂); 4,57 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,21 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,60 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,88 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,50-6,60 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,72 (dd, J = 4 og 1,5 Hz, 1H : H₆); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

30 Eksempel 18

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 30 cm³ acetonitril, 3 g av en råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 1,8 g 1-(2-furoyl)piperazin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 24 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 50 cm³ vann og 10 cm³ 2N saltsyre. Den oppnådde oppløsning ekstraheres med 3 x 100 cm³ etylacetat og 2 x 100 cm³ etyleter og deretter tilsettes 2 g natriumbikarbonat. Det dannede hvite precipitat filtreres, vaskes med 6 x 20 cm³ vann og oppløses så i 80 cm³

diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 3 x 50 cm³ vann og 2 x 50 cm³ mettet, vandig natriumklorid og konsentreres så til tørr tilstand for å gi 2,15 g faststoff som kromatograferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 100:0 → 97:3. Man oppnår et faststoff som tas opp i 80 cm³ dietyleter, 5 filtreres, skylles med 3 x 10 cm³ dietyleter og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,73 g 5δ-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvitaktig krystaller som smelter nær 148°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,08 (meget for d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,25 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,56 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarende CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,25-2,55 (bred mf, 4H : 2 CH₂N i piperazin); 2,46 (dd, J = 16 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,88 (s, 2H : CH₂N); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,19 (s, 3H : NCH₃); 3,34 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,50-4,10 (meget bred mf, 4H : 2 CH₂NCO'er i piperazin); 4,58 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,84 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 9,5 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,46 (dd, J = 3 og 2 Hz, 1H : H ved 4 til furan); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 6,98 (dd, J = 3 Hz, 1H : H ved 3 til furan); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarende aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,48 (dd, J 0 2 Hz, 1H : H ved 5 til furan); 7,73 (dd, J = 4 og 1,5 Hz, 1H : H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (stor s, 1H : OH).

Eksempel 19

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 60 cm³ acetonitril, 6 g av en råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 4,1 cm³ N²-benzyl-N,N-dimetyletylendiamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 15 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 100 cm³ vann og en 2N saltsyreoppløsning for å oppnå pH lik 1. Den vandige fase

ekstraheres med 2 x 100 cm³ dietyleter og 2 x 100 cm³ etylacetat. pH-verdien justeres til 7 ved tilsetning av mettete, vandige natriumbikarbonat og det hele ekstraheres så med 2 x 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 7,4 g faststoff som kromatograferes på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår et faststoff som omrøres i 50 cm³ eter og så filtreres og tørkes for å gi 0,64 g av et hvitt faststoff som tas opp i 20 cm³ vann og en saltsyreoppløsning for å oppnå pH lik 1. Man ekstraherer med 2 x 20 cm³ dietyleter. Til den vandige fase settes en mettete natriumbikarbonatoppløsning og precipitatet filtreres og tørkes ved 20°C og 90 Pa over P₂O₃ for derved å gi 0,14 g 5δ-N-benzyl-N-[2-dimetylaminoetyl]aminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitaktig pulver som smelter ved 182°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,06 (meget bred d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,20-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,50-1,85 (mt, 3H'ene tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og CH₂ ved 2β); 2,02 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,33 (mf, 6H : 2 NCH₃ i dimetylamin); 2,43 (stor dd, J = 16 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,59 (mf, 4H : NCH₂CH₂N); 2,85-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,91 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,00 (s, 2H : CH₂N); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,33 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,55 (s, 2H : ArCH₂N); 4,57 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,87 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 10 og 6 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,46 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,55 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,85 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,54 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,15-7,40 (mt: 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,71 (dd, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : H₆); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (mf, 1H : OH).

Eksempel 20

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 20 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 4,5 g 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinhydroklorid og 3,25 cm³ trietylamin. Reaksjons-

blandingen oppvarmes til tilbakeløp i 1½ time og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 100 cm³ vann og filtreres, vaskes med 20 cm³ vann og tørkes under redusert trykk for å gi 26 g faststoff. Dette faststoff renses ved kromatografi på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 og så ved preparativ HPLC på 450 g C₈ 10 µm silika og elueres med vann:acetonitril i volumforholdet 65:35, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Fraksjonene inneholdende de ventede stoffer slås sammen, acetonitrilen fjernes ved 40°C og 2,7 kPa og pH-verdien i den vandige oppløsning justeres til 7-8 ved tilsetning av mettet, vandig natriumbikarbonat. Det dannede precipitat filtreres, vaskes med 20 cm³ vann og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,47 g 5δ-[11-(4-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl]metyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E i form av et hvitt faststoff som smelter ved 154°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,00-1,15 (bred mf, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,22 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,54 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,60-1,85 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,40-2,80 (mt, 5H : NCH₂CH₂ i 1,2,3,6-tetrahydropyridin og den andre H av CH₂ ved 5 β); 3,90-3,30 (mt, 7H : CH₂N - CH₂ ved 4β - NCH₂ i 1,2,3,6-tetrahydropyridin og 1H av CH₂ ved 3δ); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,35-3,55 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 5ε og den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,57 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,80-4,95 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,22 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,65 (mf, 1H : CH ved 5γ); 5,57 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,88 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,06 (mt, 1H : CH= i 1,2,3,6-tetrahydropyridin); 6,56 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4 δ); 7,20-7,45 (mt : 12H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til aromatiske H'er av fenyl - til H₄ og H₅); 7,73 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,49 (mf, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Eksempel 21

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 30 cm³ acetonitril, 3 g av en råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 1,9 g 4-benzyl-4-hydroxypiperidin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 20 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i

50 cm³ vann og 10 cm³ 2N saltsyre. Den oppnådde oppløsning ekstraheres suksessivt med 4 x 50 cm³ etylacetat og 2 x 50 cm³ dietyleter, justeres til pH lik 7-8 ved tilsetning av 2 g natriumbikarbonat og ekstraheres så med 3 x 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 2,6 g faststoff som kromatograferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99,5:0,5 → 90:10. Man oppnår et faststoff som omrøres i 50 cm³ diisopropyleter og så filtreres under redusert trykk ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,2 g 5δ-(4-benzyl-4-hydrokso-pipridinometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av hvitaktige krystaller som smelter ved 172°C.

10

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,03 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,50-1,90 (mt : 3H'ene tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og CH₂ ved 2β); 15 1,50-1,90 – 2,10-2,35 og 2,50-2,65 (3 serier mt : 10H'ene tilsvarer NCH₂CH₂ i piperidin og CH₂Ar); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,45 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,75-3,05 (mt, 3H : CH₂N og 1H av CH₂ ved 4β); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,15-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,30 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av 20 CH₂ ved 2α); 4,80-4,90 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,11 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,22 (dd, J = 9 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,47 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 3δ); 7,10-7,40 (mt : 12H'ene tilsvarer 25 aromatiske H'er ved 6 α - aromatiske H'er til fenyl – til H₄ og H₅); 7,72 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

30

Eksempel 22

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 30 cm³ acetonitril, 3 g av en råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og (5δR)-5δ-metylen-5γ-klor-pristinamycin I_E (i andelene 33:67) og 1,25 av N-allyl-cyklopentyl-amin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 28 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 50 cm³ vann og 10 cm³ 2N saltsyre. Den oppnådde oppløsning ekstraheres suksessivt med 4 x 50 cm³ etyl-

35

acetat og med 2 x 50 cm³ dietyleter og justeres så til pH lik 8 ved tilsetning av 2 g natriumbikarbonat. Det dannede precipitat filtreres, vaskes med vann for å fjerne eventuelle gjenværende mineralsalter og oppløses i 50 cm³ diklormetan. Den resulterende oppløsning vaskes med 4 x 50 cm³ vann og med 2 x 50 cm³ mettet, vandig natrium-
 5 klorid og tørkes så over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 2,3 g faststoff som kromatograferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 100:0 → 98:2. Man oppnår et faststoff som omrøres i 50 cm³ diisopropyleter, filtreres, vaskes med 3 x 10 cm³ diisopropyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 0,59 g 5δ-(N-allyl-N-cyklopentyl)-
 10 aminometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvite krystaller som smelter ved 140°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,07 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,35 (mt, 2H : 1H
 15 av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,35-1,85 (mt : 1H'ene tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ - CH₂ av syklopentan og CH₂ ved 2β); 2,00 (mt: 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85-3,5 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4β - CH₂N); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,05-3,20 (mt, 3H : NCH og
 20 NCH₂ i allyl); 3,15-3,45 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 3δ - den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 5ε); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,58 (dd, J = 8,5 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,80-4,95 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,86 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,00-5,30 (mt, 4H : =CH₂ i allyl - CH ved 5α og CH ved 4α); 5,47 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,55 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved
 25 6α); 5,80-5,95 (mt, 2H : CH= i allyl og CH ved 1β); 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,73 (dd, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,35-8,45 (mt, 2H :
 30 CONH ved 1 og CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Eksempel 23

Ved å arbeide som i eksempel 1, men ved å gå ut fra en råblending inneholdende 5δ-
 15 klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E fremstilles 0,5 g 5δ-morfolinometyl-5δ,5γ-
 dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt faststoff som smelter ved 150°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,10-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5β - 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,67 og 1,75 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,35 (mf, 4H : NCH₂ i morfolin); 2,57 (stor dd, J = 16 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,80 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,88 (AB-grense, J = 14 Hz, 2H : CH₂N); 3,02 (dd, J = 14 og 7,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4β); 3,14 (s, 3H : NCH₃); 3,28 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3δ); 3,36 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,48 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O i morfolin); 4,56 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,75-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,26 (dd, J = 8 og 7,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,55 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,87 (AB-grense, 2H : aromatisk H ved 4ε og aromatisk H ved 4δ og para av Cl); 7,09 (d, J = 2 Hz, 1H : aromatisk H ved 4δ og ved orto av Cl); 7,25-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,69 (dd, J = 4 og 2 Hz, 1H : H₆); 8,33 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B kan fremstilles fra 4ε-klor-5δ-metylen-pristinamycin I_A i analogi med metoden som er beskrevet i eksempel.

25 4ε-klor-5δ-metylen-pristinamycin I_A kan oppnås på følgende måte:

Til 11,4 g 5δ-metylen-pristinamycin I_A i oppløsning i 120 cm³ acetonitril settes 1,9 g N-klorsuccinimid under argon. Blandingen omrøres under tilbaketilbake i 2 timer og det tilsettes 346 mg ytterligere N-klorsuccinimid. Etter 1½ times ytterligere tilbaketilbake og omrøring i 18 timer ved 20°C konsentreres reaksjonsblandingen ved 2,7 kPa og 30°C. Det oppnådde faststoff omrøres i 4 timer i 250 cm³ dietyleter, filtreres, skylles og tørkes under avtrekk ved 20°C for å gi 11,7 g 4ε-klor-5δ-metylen-pristinamycin I_A i form av et rosafarvet pulver som benyttes som sådant.

35 Eksempel 24

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblending inneholdende 5δ-klor-metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B for å gi 0,25 g 5δ-piperidinometyl-5δ,5γ-

dehydro-4ε-klor-pristinamycin I_B i form av et hvitt faststoff som dekomponerer nær 160°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,10-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5β - 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,35-1,75 (mt : 8H'er tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ - til CH₂CH₂CH₂ i piperidin og 1H av CH₂ ved 2β); 1,74 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,27 (mf, 4H : NCH₂ i piperidin); 2,50-2,65 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,78 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,80 (s, 2H : CH₂N); 3,01 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4β); 3,14 (s, 3H : NCH₃); 3,26 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3δ); 3,36 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,56 (dd, J = 7 og 6 Hz, 1H : CH₂ ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,86 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,25 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,45-5,55 (mt, 2H : CH ved 5γ og CH ved 6α); 5,87 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,86 (mt, 2H : aromatisk H ved 4δ ved orto av Cl); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,69 (mt, 1H : H₆); 8,30-8,45 (mt, 2H : CONH ved 1 og CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 25

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblanding inneholdende 5δ-klor-metyl-5δ,5γ-dehydro-4ε-klor-pristinamycin I_B for å gi 0,35 g 5δ-(2,6-dimetyl-morfolino)metyl-5δ,5γ-dehydro-4ε-klor-pristinamycin I_B i form av et hvitt faststoff som smelter ved 179°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): Man observerer en blanding av de to diastereoisomerer cis og trans på morfolinet, samt nærværet av spor av andre ikke-identifiserte pristinamyciner og konformerer.

0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,05-1,40 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5β - 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,15 og 1,19 (2 d, J = 7 Hz, 3H hver : CH₃ i 2,6-dimetylmorfolin); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,50-1,75 (mt : 4H'ene tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ - 1H av CH₂ ved 2β og 2H'er i NCH₂ i 2,6-dimetylmorfolin); 1,75 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,57 (store dd,

$J = 16$ og $5,5$ Hz, 1H : den andre H av CH_2 ved 5β); 2,66 (mt, 2H : de 2 andre H'ene i NCH_2 i 2,6-dimetylmorfolin); 2,80 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2,85 (stor s, 2H : CH_2N); 3,03 (dd, $J = 14$ og 7 Hz, 1H : 1H av CH_2 ved 4β); 3,10-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH_2 ved 4β); 3,16 (s, 3H : NCH_3); 3,30 (mt, 1H : 1H av CH_2 ved 3δ); 3,35 (stor d, $J = 18$ Hz, 1H : 1H av CH_2 ved 5ϵ); 3,48 (mt, 1H : den andre H av CH_2 ved 3δ); 3,59 og 3,69 (2 mts, 1H hver : CHO i morfolin); 4,58 (dd, $J = 7$ og 5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH_2 ved 5ϵ); 4,87 (stor d, $J = 10$ Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH ved 5α); 5,27 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CH ved 6α); 5,53 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (stor q, $J = 7$ Hz, 1H : CH ved 1β); 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH ved 2); 6,87 (mt, 2H : aromatisk H ved 4ϵ og aromatisk H ved 4δ ved para av Cl); 7,11 (stor s, 1H : aromatisk H ved 4δ ved orto av Cl); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – til H_4 og H_5); 7,70 (mt, 1H : H_6); 8,35 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 26

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblending inneholdende 5 δ -klor-metyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -klor-pristinamycin I_E. Man oppnår på denne måte 0,46 g 5 δ -N,N-dipropylaminometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -klor-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter nær 139°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl_3): 0,85-0,95 (mt, 9H : CH_3 ved 2γ og CH_3 i dipropylamin); 1,14 (meget stor d, $J = 16$ Hz, 1H : 1H av CH_2 ved 5β); 1,20-1,35 (mt, 2H : 1H av CH_2 ved 3β og 1H av CH_2 ved 3γ); 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 ved 1γ); 1,44 (mt, 4H : CH_2 sentralt i dipropylamin); 1,57 (mt : 1H tilsvarer den andre H av CH_2 ved 3γ); 1,60-1,80 (2 mts : 2H'ene tilsvarer CH_2 ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH_2 ved 3β); 2,15-2,40 (mt, 4H : NCH_2 i dipropylamin); 2,56 (store dd, $J = 16$ og $5,5$ Hz, 1H : den andre H av CH_2 ved 5β); 2,78 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2,84 og 2,98 (2 d, $J = 13$ Hz, 1H hver : CH_2N); 3,02 (dd, $J = 14$ og 7 Hz, 1H : 1H av CH_2 ved 4β); 3,15-3,30 (mt, 2H : 1H av CH_2 ved 3δ og den andre H av CH_2 ved 4β); 3,15 (s, 3H : NCH_3); 3,38 (stor d, $J = 18$ Hz, 1H : 1H av CH_2 ved 5ϵ); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH_2 ved 3δ); 4,55 (dd, $J = 8$ og $5,5$ Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 1H : CH ved 2α og den andre H av CH_2 ved 5ϵ); 4,88 (dd, $J = 10$ og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,14 (stor d, $J = 5$ Hz, 1H : CH

ved 5 α); 5,27 (dd, J = 7,5 og 7 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,49 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,88 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,86 (d, J = 8 Hz, 1H : aromatisk H ved 4 ϵ); 6,89 (dd, J = 8 og 1,5 Hz, 1H : aromatisk H ved 4 δ ved para av Cl); 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H : aromatisk H ved 4 δ ved orto av Cl); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,67 (mt, 1H : H₆); 8,34 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,40 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (mf, 1H : OH).

10 Eksempel 27

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblending inneholdende 5 δ -klor-metyl-4 ζ -metylamino-4 ζ -desdimetylamino-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B. Man oppnår 0,5 g 5 δ -morfolinometyl-4 ζ -metylamino-4 ζ -desdimetylamino-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B i form av et gult faststoff som smelter ved 173°C.

15

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,15-1,40 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,16 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,56 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,60-1,80 (mt: 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2 β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,35 (mf, 4H : N CH₂ i morfolin); 2,49 (store dd, J = 16,5 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,84 og 2,86 (2 s, totalt 5H; ArNCH₃ og CH₂N); 2,97 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 3,10-3,20 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4 β); 3,26 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3 δ); 3,33 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 ϵ); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O i morfolin); 4,56 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2 α); 4,82 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,25 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,53 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,45 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4 ϵ); 6,60 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,72 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,50 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

35

Eksempel 28

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblending inneholdende 5δ-klor-metyl-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-4ε-klor-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E. Man oppnår 0,88 g 5δ-morfolinometyl-4ζ-metylamino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-4ε-klor-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter ved 170°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,15-1,40 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 3β - 1H av CH₂ ved 3γ og 1H av CH₂ ved 5β); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ) 1,60-1,85 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,35 (mf, 4H : N CH₂ i morfolin); 2,59 (store dd, J = 16,5 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85-3,05 (mt, 3H : CH₂N og 1H av CH₂ ved 4β); 2,88 (d, J = 5 Hz, 3H : ArNCH₂); 3,05-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4β); 3,14 (s, 3H : NCH₃); 3,28 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3δ); 3,36 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,68 (mt, 4H : CH₂O i morfolin); 4,30 (q, J = 5 Hz, 1H : ArNH); 4,56 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,18 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,20-5,35 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,57 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,43 (d, J = 8 Hz, 1H : aromatisk H ved 4ε); 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,83 (dd, J = 8 og 1,5 Hz, 1H : aromatisk H ved 4δ ved para av Cl); 6,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H : aromatisk H ved 4δ ved orto av Cl); 7,20-7,40 (mt: 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – til H₄ og H₅); 7,64 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,35 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,51 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 29

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblending inneholdende 5δ-klor-metyl-4ζ-(N-metyl-N-allyloksykonyl)amino-4ζ-desdimetylamino-4ε-klor-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E. Man oppnår 0,85 g 5δ-morfolinometyl-4ζ-(N-metyl-N-allylkarbonyl)amino-4ζ-desdimetylamino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av en fast krem som smelter ved 154°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,13 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,15-1,40 (mt, 2H : 1H

av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55 (mt : 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,55-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,35 (mf, 4H : NCH₂ i morfolin); 2,55 (store dd, J = 16 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85 (s, 2H : CH₂N); 3,08 (dd, J = 14,5 og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,15 (s, 3H : NCH₃); 3,20-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H ved 3δ); 3,29 (s, 3H : ArNCH₃); 3,35 (d stor, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,48 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,68 (mt, 4H : CH₂O i morfolin); 4,56 (dd, J = 8,5 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H : ArNCOOCH₂); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,82 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,85 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,19 og 5,27 (store 2 d, henholdsvis J = 11 Hz og J = 18 Hz, 1H hver : =CH); 5,31 (dd, J = 9 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,60 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,80-6,00 (mt, 1H : CH=); 5,87 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,68 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

Ved å arbeide som i eksempel 1 fremstilles 5δ-klormetyl-4ζ-(N-metyl-N-allyloksy-karbonyl)amino-4ζ-desdimetylamino-4ε-klor-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E.

25 Eksempel 30

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 150 cm³ acetonitril, 15 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og 2,5 cm³ tetrahydroisokinolein. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakelep i 1 time og konsentreres så til tørr tilstand. Det oppnådde faststoff tas opp tre ganger med en blanding diklormetan:mettet, vandig natriumbikarbonat. Etter dekantering konsentreres den organiske fase til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 15,4 g faststoff. Dette renses ved kromatografi på silika og eluering med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99,5:0,5 → 98,5:1,5 og ved preparativ HPLC på 450 g Kromasil C₈ 10 μm silika og eluering med vann:acetonitril i volumforholdet 60:40, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Etter konsentrering av fraksjonene for å fjerne acetonitrilen, bringes den vandige fase til pH lik 7-8 ved tilsetning av en mettett natriumbikarbonatoppløsning. Det dannede precipitat konsentreres, vaskes med 25 cm³ vann og omrøres over natten i

en mettet natriumbikarbonatoppløsning. Det således oppnådde faststoff filtreres, vaskes med 20 cm³ vann og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,73 g 5δ-(tetrahydroisokinolyl)-metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av hvite krystaller som smelter ved 212-214°C.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃: 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,12 (meget stor d, J = 16,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,23 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,54 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,85 (mt : 2H³ ene tilsvarer CH₂ ved 2β); 1,96 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,51 (stor d, J = 16,5 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,66 (mt, 2H : ArCH₂); 2,80-3,05 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4β og NCH₂); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,03 (AB, J = 13 Hz, 2H : CH₂N); 3,10-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,16 (s, 3H : NCH₃); 3,39 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,57 (s, 2H : Ar CH₂N); 4,57 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,84 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (dd, J = 10 og 1 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,23 (dd, J = 9 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,51 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,58 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (delt q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H ved 4δ); 7,00-7,40 (mt : 11H³ ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – aromatiske 4H'er i 3,4-dihydro-1H-isokinolin - til H₄ og H₅); 7,73 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,35-8,45 (mt, 2H : CONH ved 1 og CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

25

Eksempel 31

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 150 cm³ acetonitril, 15 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B og 3,6 g 4-fluorfenylpiperazin. Reaksjonsmediet oppvarmes i 4 timer til tilbaketilstand og konsentreres så til tørr tilstand. Det oppnådde faststoff tas opp i 250 cm³ etylacetat. Den resulterende oppløsning vaskes med 3 x 150 cm³ vann og 3 x 150 cm³ saltsyre. De vandige faser samles og bringes så til pH lik 7-8 ved tilsetning av en mettet natriumbikarbonatoppløsning. Det dannede precipitat filtreres, vaskes med 50 cm³ vann og tørkes for å gi 11,2 g faststoff. Det oppnådde faststoff renses ved kromatografi på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 og så ved to preparative HPLC'er på 450 g Kromasil C₈ 10 μm 100 Å silika og eluering med vann:acetonitril i

35

volumforholdet 60:40, inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Etter konsentrasjon av fraksjonene for å fjerne acetonitrilen bringes den gjenværende, vandige fase til pH 7-8 ved tilsetning av en mettet natriumbikarbonatoppløsning. Det dannede precipitat filtreres for å gi 0,7 g faststoff som omrøres i 20 cm³ eter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa. Man oppnår på denne måte 285 mg 5δ-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]metyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvitaktige krystaller som smelter ved 165-167°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91(t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,03 (meget stor d, J = 16 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,21 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,53 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarende CH₂ ved 2β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,55-3,35 (mt, 10H : CH₂N i piperazin og CH₂N); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,98 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3δ og den andre H av CH₂ ved 4β); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,35-3,50 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 5ε og den andre H av CH₂ ved 3δ); 4,56 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,77 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,83 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,14 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,20 (dd, J = 9 og 6 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,65 (mf, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,80-7,05 (mt, 6H : aromatiske H ved 4δ og aromatiske H av fluorfenyl); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarende aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,73 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,57 (mf, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Eksempel 32

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra en råblanding inneholdende 5δ-klor-metyl-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E for å gi 0,61 g 5δ-piperidinometyl-4ζ-metyl-amino-4ζ-desdimetyl-amino-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvite krystaller som smelter ved 234°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): Man observerer nærværet av små spor av andre ikke-identifiserte pristinamyciner og konformerer.

0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,16 (meget stor d, $J = 17,5$ Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,23 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,35-1,65 (mt, 7H : den andre H av CH₂ ved 3 γ og CH₂ i piperidin); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2 β); 1,97 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,20-2,40 (mf, 4H : N CH₂ i piperidin); 2,49 (store dd, $J = 17,5$ og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,78 (s, 2H : CH₂N); 2,82 (s, 3H : ArNCH₃); 2,95 (dd, $J = 14$ og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 3,10-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4 β og 1H av CH₂ ved 3 δ); 3,15 (s, 3H : NCH₃); 3,35 (stor d, $J = 18$ Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 ϵ); 3,45 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,60-3,80 (trinnet mf, 1H : ArNH); 4,55 (dd, $J = 8$ og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,70-4,90 (mt, 2H : CH ved 2 α og den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,86 (stor d, $J = 10$ Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,22 (dd, $J = 10$ og 7 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,85 (stor q, $J = 7$ Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH ved 2); 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α – til H₄ og H₅); 7,71 (stor d, $J = 4$ Hz, 1H : H₆); 8,41 (mt, 2H : CONH ved 1 og CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

20

Eksempel 33

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 30 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B og 2,9 cm³ 2-metoksyetylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 2 timer og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff tas opp i 50 cm³ diklormetan og 3 x 50 cm³ 0,1N saltsyre. Den vandige fase justeres til pH lik 7-8 ved tilsetning av en mettett, vandig natriumbikarbonatoppløsning og ekstraheres med 2 x 50 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 8,5 g faststoff som kromatograferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 → 97:3. Man oppnår et faststoff som omrøres i 25 cm³ dietyleter, filtreres, vaskes med 10 cm³ dietyleter og så tørkes ved 45°C og 90 Pa for å gi 0,77 g 5 δ -(2-metoksyetylaminometyl)-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 200°C.

35

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): Man observerer nærværet av små spor av andre ikke-identifiserte pristinamyciner og konformerer.

0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,20 (meget stor d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,25 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2 β); 1,98 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,51 (store dd, $J = 17$ og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,71 (mt, 2H : NCH₂); 2,85-2,95 (mt, 1H : NH); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, $J = 14$ og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 3,10-3,30 (mt, 4H : den andre H av CH₂ ved 4 β - 1H av CH₂ ved 3 δ og CH₂N); 3,13 (s, 3H : NCH₃); 3,30-3,40 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5 ϵ); 3,33 (s, 3H : OCH₃); 3,40-3,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,48 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H : OCH₂); 4,57 (dd, $J = 8,5$ og 5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2 α og den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,87 (stor d, $J = 10$ Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,25 (dd, $J = 8$ og 7 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,53 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 5,56 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,86 (stor q, $J = 7$ Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,50-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,57 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,89 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,69 (stor d, $J = 4$ Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH ved 1); 8,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH ved 6); 11,65 (mf trinnet, 1H : OH).

Eksempel 34

Man arbeider som i eksempel 1, men går ut fra 100 cm³ acetonitril, 10 g av en råblanding inneholdende 33 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B og 2,27 g bis-(2-metoksyetyl)amin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 18 timer og konsentreres så til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi et faststoff som tas opp i 200 cm³ diklormetan og 100 cm³ av en vandig oppløsning. pH-verdien i den vandige fase justeres til pH lik 7-8 ved tilsetning av natriumbikarbonat. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa for å gi 9,4 g gul marengmasse som kromatograferes på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Fraksjonene inneholdende de ønskede stoffer konsentreres til tørr tilstand. Det således oppnådde faststoff tas opp i 200 cm³ metylenklorid. Den oppnådde oppløsning ekstraheres med 3 x 150 cm³ 0,1N saltsyre. Den vandige fase tas opp i en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning og ekstraheres med 3 x 150 cm³ metylenklorid. De organiske faser samles og konsentreres til tørr tilstand for å gi 2 g produkt som omkrystalliseres fra 30 cm³ metanol. Det således oppnådde faststoff filtreres, vaskes med 2 x 5 cm³ metanol og tørkes så ved 45°C og 90

Pa for å gi 1,38 g 5δ-[bis-(2-metoksyetyl)aminometyl]-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av hvite krystaller som smelter ved 180-182°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): Man observerer nærværet av små spor av andre ikke-identifiserte pristinamyciner og konformerer.

5 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,05 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,24 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,45-1,65 (mt : 1H tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,66 og 1,73 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 1,99 (mt : 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,46 (stor d, J = 17 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,68 (mt, 4H : NCH₂); 2,90-3,05 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,05 (stor s, 2H : CH₂N); 3,10-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 3,33 (s, 6H : OCH₃); 3,40-3,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,48 (t, J = 6 Hz, 4H : OCH₂); 4,58 (mt, 1H CH ved 3α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,80-4,95 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,22 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,48 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,57 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,86 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – til H₄ og H₅); 7,70 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

10
15
20

25 Eksempel 35

I en 3-halskolbe inneholdende 50 cm³ acetonitril innføres 0,14 g 2-merkaptto-1-metylimidazol og så 62 mg natriumhydrid, 0,33 cm³ trietylamin og 2,5 g råblanding inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 40°C i 48 timer. Etter tilsetning av 2 cm³ vann konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Resten tas opp i 25 cm³ diklormetan og den oppnådde blanding vaskes med 2 x 20 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og ekstraheres så med 3 x 20 cm³ 0,1N saltsyre. Etter dekantering bringes den vandige fase til pH 7 ved tilsetning av en mett, vandig natriumbikarbonatopløsning. Den organiske fase ekstraheres med 2 x 25 cm³ diklormetan, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Resten tas opp i 20 cm³ diisopropyleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,6 g 5δ-(1-metyl-2-imidazolyltiometyl)-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et kremfarvet faststoff som smelter ved 147°C.

30
35

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): Man observerer nærværet av små spor av andre ikke-identifiserte pristinamyciner og konformerer.

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,15-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,56 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,64 og 1,72 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 1,98 (mt : 1H tilsvarende den andre H av CH₂ ved 3β); 2,38 (store dd, J = 17 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,90-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 2,90-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 2,92 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,10-3,30 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β - 1H av CH₂ ved 3δ); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,30 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,47 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,55 (d, J = 14 Hz, 1H : 1H av SCH₂); 4,56 (dd, J = 8 og 7 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,76 (mt, 1H : CH ved 2α); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,00 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5ε); 5,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,17 (dd, J = 10 og 6 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,58 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,87 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,53 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 6,93 og 7,10 (store 2 s, 1H hver : CH=CH i imidazol); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarende aromatiske H'er ved 6α – til H₄ og H₅); 7,68 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (mf trinnet, 1H : OH).

Eksempel 36

I en 3-halskolbe inneholdende 25 cm³ acetonitril innføres suksessivt 0,57 cm³ 2-(dietyl-amino)etantiol, 18 mg natriumhydrid og 54 cm³ trietylamin. Til den resulterende oppløsning settes en oppløsning av 50 cm³ acetonitril og 7,5 g av en råblending inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E (oppnådd som i eksempel 1), på forhånd justert til pH lik 7 ved tilsetning av trietylamin. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 45°C i 48 timer. Man tilsetter så 2 cm³ vann og den resulterende blanding konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Resten tas opp i 50 cm³ diklormetan og den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 25 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand for å gi 6 g av et råprodukt som kromatograferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 → 95:5. Fraksjonene inneholdende det ventede produkt konsentreres til tørr tilstand og resten tas opp i 20 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa.

Resten tas opp i 25 cm³ diisopropyleter, filtreres, tørkes ved 40°C under 90 Pa og man oppnår 1 g 5 δ -diethylaminoethyltiometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av blekgul hemihydroklorid med smeltepunkt 135°C.

5 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ);
 1,10 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,17 (mf, 6H : CH₃ etyl); 1,15-1,35 (mt,
 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃
 ved 1 γ); 1,57 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,66 og 1,73 (2 mts, 1H
 hver : CH₂ ved 2 β); 2,01 (mt : 1H tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3 β);
 10 2,47 (store dd, J = 17 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,55-
 2,95 (mt, 6H : NCH₂); 2,94 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,00 (dd, J = 14 og 6,5 Hz,
 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 3,09 (d, J = 15 Hz, 1H : 1H av CH₂S); 3,10-3,30
 (mt, 3H : den andre H av CH₂ ved 4 β - 1H av CH₂ ved 4 β - 1H av CH₂ ved
 3 δ og den andre H av CH₂S); 3,18 (s, 3H : NCH₃); 3,46 (mt, 1H : 1H av
 15 CH₂ ved 3 δ); 3,53 (stor d, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,58
 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2 α og den
 andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,87 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,11 (d, J
 = 5 Hz, 1H : CH₂ ved 5 α); 5,22 (dd, J = 10 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4 α);
 5,47 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,56 (mt, 1H : CH ved 5 γ); 5,86 (stor q,
 20 J = 7 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,55-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8
 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved
 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α – til H₄ og H₅);
 7,72 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,54
 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (mf, 1H : OH).

25

Eksempel 37

Man arbeider som i eksempel 36, men går ut fra 25 cm³ acetonitril, 0,32 cm³ (4-pyri-
 dyl)metantiol, 120 mg natriumhydrid på den ene side og 5 g av en råblending inne-
 holdende 40 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E og trietylamin i
 30 oppløsning i 40 cm³ acetonitril på den annen side. Reaksjonsblandingen oppvarmes til
 45°C i 1½ time og behandles så som i eksempel 36 for å gi 5 g råprodukt som kromato-
 graferes ved flashkromatografi på 0,04-0,063 mm silika og elueres med en gradient
 diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 → 98:2. Fraksjonene inneholdende det
 ventede produkt konsentreres til tørr tilstand for å gi 1,2 g av en gul marengmasse som
 35 bringes i 25 cm³ diisopropyleter i 1 time under omrøring. Det oppnådde faststoff
 filtreres, vaskes med 100 cm³ diisopropyleter og tørkes så ved 45°C under 90 Pa. Man
 oppnår på denne måte 0,85 g I en 3-halskolbe inneholdende 50 cm³ acetonitril innføres

0,14 g 2-merkpto-1-metylimidazol og så 62 mg natriumhydrid, 0,33 cm³ trietyl og 2,5 g råblending inneholdende 33 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 40°C i 48 timer. Etter tilsetning av 2 cm³ vann konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 45°C og 2,7 kPa. Resten tas opp i 5 25 cm³ diklormetan og den oppnådde blanding vaskes med 2 x 20 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og ekstraheres så med 3 x 20 cm³ 0,1N saltsyre. Etter dekantering bringes den vandige fase til pH 7 ved tilsetning av en mett, vandig natriumbikarbonatopløsning. Den organiske fase ekstraheres med 2 x 25 cm³ diklormetan, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Resten tas opp i 10 cm³ diisopropyleter, filtreres og tørkes ved 40°C og 90 Pa for å gi 0,6 g 5δ-(4-pyridylmetyl)tiometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et blekgult faststoff som smelter ved 138°C.

4-pyridylmetantiole kan fremstilles i henhold til J. Barnes et al. i "Eur. J. Med. Chem.", 15 23, 211-16 (1988).

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,08 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,20-1,35 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,58 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,67 og 1,74 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2β); 2,01 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,53 (store dd, J = 17 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85-3,00 (mt, 2H : CH₂S); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 3,00 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,10-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4β); 3,19 (s, 3H : NCH₃); 3,32 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3δ); 3,45-3,60 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,50 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,54 og 3,62 (2 d, J = 14 Hz, 1H hver : SCH₂Ar); 4,60 (dd, J = 8 og 6 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,90 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,26 (dd, J = 9,5 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,39 (stor d, J = 4 Hz, 1H : CH ved 5γ); 5,60 (dd, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,89 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,50-6,65 (mt, 1H : CONH ved 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt : 9H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – til H₄ og H₅ og aromatiske H ved β i pyridin); 7,74 (stor d, J = 4 Hz, 1H : H₆); 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,45-8,60 (mt, 3H : CONH ved 6 og aromatiske H ved α i pyridin); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 38

Man arbeider som i eksempel 36, men går ut fra 25 cm³ acetonitril, 0,84 g (3-pyridyl)-metantiol, på den ene side 0,24 g natriumhydrid og på den annen side 10 g av en rå-
 5 blanding inneholdende 40 molare % 5δ-klormetyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E og trietylamin i 75 cm³ acetonitril på den annen side. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 60°C i 2 timer og behandles som i eksempel 36 for å gi 8 g råprodukt som kromato-
 graferes på silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 til 98:2. Man oppnår på denne måte 2,1 g produkt som renses en gang til ved
 10 flashkromatografi på 0,040-0,063 mm silika og eluering med en gradient diklor-
 metan:metanol i volumforholdet 99:1 → 97:3. Fraksjonene inneholdende det ventede produkt konsentreres og den oppnådde rest tørkes ved 45°C under 90 Pa for å gi 0,19 g 5δ-3-pyridylmetyltiometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et gult faststoff som smelter ved 128°C.

15

(3-pyridyl)metantiol kan fremstilles i henhold til T. Brown et al. i "J. Med. Chem.", 35, 3613-24 (1992).

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ);
 20 1,08 (meget stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,27 (mt, 2H : 1H av
 CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ);
 1,58 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer
 CH₂ ved 2β); 2,01 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,55 (dd, J = 17
 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,93 (s, 6H : ArN(CH₃)₂);
 25 2,85-3,05 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4β og SCH₂); 3,15-3,25 (mt, 1H : den
 andre H av CH₂ ved 4β); 3,18 (s, 3H : HCH₃); 3,31 (mt, 1H : 1H av CH₂
 ved 3δ); 3,45-3,60 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 5ε og den andre H av CH₂ ved
 3δ); 3,57 og 3,66 (2d, J = 14 Hz, 1H hver : SCH₂Ar); 4,60 (dd, J = 8 og 5,5
 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,75-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av
 30 CH₂ ved 5ε); 4,88 (dd, J = 10 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,12 (d, J = 5,5
 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,24 (dd, J = 9 og 6,5 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,54
 (meget stor d, J = 5 Hz, 1H : 5γ); 5,60 (dd, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,88
 (delt q, J = 7 og 1 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved
 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H :
 35 aromatiske H ved 4δ); 7,25-7,45 (mt : 8H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved
 6α – til H i 5 i pyridin - H₄ og H₅); 7,70-7,80 (mt, 2H : H₆ og H ved 4 i
 pyridin); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,48 (dd, J = 5 og 1 Hz, 1H

: H ved 6 i pyridin); 8,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH ved 6); 8,58 (d, $J = 1$ Hz, 1H : H ved 2 i pyridin); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 39

5 Man arbeider som i eksempel 36, men går ut fra 2 liter acetonitril, 12,2 g 2-piperidino-
 etantioi, på den ene side 4,7 g natriumhydrid og på den annen side 190 g av en rå-
 blanding inneholdende 40 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E og
 trietylamin i oppløsning i 1 liter acetonitril. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 55°C i 4
 timer og behandles så som i eksempel 36 for å oppnå 215 g råprodukt som renses ved
 10 flashkromatografi på 0,04-0,063 mm silika og elueres med en gradient diklor-
 metan:metanol i volumforholdet 100:0 \rightarrow 95:5. Fraksjonene inneholdende det ventede
 produkt konsentreres og renses på ny med preparativ HPLC på 500 g Kromasil C₈ 10
 μ m 100 Å silika og elueres med varm:acetonitril i volumforholdet 70:30 inneholdende
 0,1% trifluoreddiksyre. Etter konsentrasjon av fraksjonene inneholdende det ventede
 15 produkt bringes den gjenværende vandige fase til pH lik 7-8 ved tilsetning av en mettet,
 vandig natriumbikarbonatoppløsning og ekstraheres så med 100 cm³ diklormetan. Den
 organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr
 tilstand. Resten tørkes ved 45°C under 90 Pa for å gi 5,2 g 5 δ -piperidinoetyltiometyl-
 5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av en gul marengmasse som smelter ved 128°C.

20

2-piperidinoetantioi kan fremstilles i henhold til Clinton et al. i "J. Am. Chem. Soc.",
 70, 950-51 (1948).

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ);
 1,10 (meget stor d, $J = 16,5$ Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,26 (mt, 2H : 1H
 25 av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ);
 1,43 (mt, 2H : CH₂); 1,59 (mt, 5H : 2 CH₂ og den andre H av CH₂ ved 3 γ);
 1,60-1,80 (mt, 2H : CH₂ ved 2 β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved
 3 β); 2,35-2,60 (mt, 5H : SCH₂CH₂N og den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,58
 (mf, 4H : NCH₂); 2,95 (s, 6H : ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, $J = 14$ og 75 Hz, 1H :
 1H av CH₂ ved 4 β); 3,09 (stor s, 2H : SCH₂); 3,10-3,20 (mt, 1H : den andre
 H av CH₂ ved 4 β); 3,17 (s, 3H : NCH₃); 3,28 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3 δ);
 3,40-3,55 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 5 ϵ og den andre H av CH₂ ved 3 δ); 4,57
 (dd, $J = 8$ og 5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2 α); 4,84 (stor
 30 d, $J = 18$ Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ og 1,5 Hz,
 1H : CH ved 1 α); 5,50 (meget stor d, $J = 4,5$ Hz, 1H : CH ved 5 γ); 5,52 (d, J
 35 = 9 og 7 Hz, 1H : CH ved 4 α); 5,50 (meget stor d, $J = 4,5$ Hz, 1H : CH ved

5y); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6 α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,58 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,61 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α – til H₄ og H₅); 7,70 (dd, J = 4 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (mf, 1H : OH).

Eksempel 40

Man arbeider som i eksempel 36, men går ut fra 4 cm³ acetonitril, 67,3 mg 2-merkaptobenzimidazol, 21,5 g natriumhydrid på den ene side og 750 mg av en råblending inneholdende 40 molare % 5 δ -klormetyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E og trietylamin i 2 cm³ acetonitril på den annen side. Reaksjonsblandingen oppvarmes til 45°C i 4 timer og behandles som i eksempel 36 for å gi et råprodukt som kromatograferes ved flashkromatografi på 32-63 μ m silika og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1 \rightarrow 95:5. Fraksjonene inneholdende det ventede produkt konsentreres og den oppnådde rest tørkes ved 45°C under 90 Pa for å gi 115 mg 5 δ -2-benzimidazolyltiometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt faststoff.

Eksemplene 41 til 49

20 Ved å arbeide i analogi med eksempel 29 eller ved den metode som er beskrevet i WO 99/43699, fremstilles de følgende produkter:

Eksempel 41

25 4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-4-pyridylmetyl)amino-5 δ -morfolinometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B i form av et laksefarvet faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ); 1,03 (mf, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,25 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,40-1,80 (mt : 3H'er tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3 γ og av CH₂ ved 2 β); 1,99 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,39 (mf, 4H : NCH₂); 2,48 (meget stor de, J = 17 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,85-3,05 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 4 β og NCH₂); 3,09 (s, 3H : ArNCH₃); 3,10-3,45 (mt, 3H : den andre H av CH₂ ved 4 β - 1H av CH₂ ved 3 δ og 1H av CH₂ ved 5 ϵ); 3,16 (s, 3H : NCH₃); 3,46 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,73 (mf, 4H : CH₂O); 4,53 (AB, J = 17 Hz, 2H : ArNCH₂Ar); 4,57 (dd, J = 8,5 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2 α og den andre H av CH₂ ved 5 ϵ);

4,87 (dd, $J = 10$ og $1,5$ Hz, 1H : CH ved 1α); 5,10 (stor d, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH ved 5α); 5,20 (dd, $J = 10$ og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,65 (mf, 1H : CH ved 5γ); 5,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CH ved 6α); 5,86 (delt q, $J = 7$ og $1,5$ Hz, 1H : CH ved 1β); 6,52 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4ϵ); 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,00 (mf, 1H : CONH ved 2); 7,20-7,40 (mt : 9H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α – til aromatiske H ved β i pyridin - til H_4 og H_5); 7,62 (stor d, $J = 4$ og 1 Hz, 1H : H_6); 8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH ved 1); 8,48 (stor d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH ved 6); 8,60 (d, $J = 6$ Hz, 2H : aromatiske H ved a i pyridin); 11,65 (s, 1H : OH).

10

Eksempel 42

4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-fenylloksykarbonyl)amino-5 δ -morfolinometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt, amorft pulver.

15 Massespektrum – kjemisk ionisering DCI (desorpsjonskjemisk ionisering – ammoniakk): m/z 1056 tilsvarende $M+H^+$

Renhet 85% (HPLC, eluering med vann:CH₃CN i volumforholdet 50:50 + 0,1% trifluoreddiksyre).

20 **Eksempel 43**

4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-propyloksykarbonyl)amino-5 δ -morfolinometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt, amorft pulver.

25 Massespektrum – kjemisk ionisering DCI (desorpsjonskjemisk ionisering – ammoniakk): m/z 1022 tilsvarende $M+H^+$

Renhet 86% (HPLC, eluering med vann:CH₃CN i volumforholdet 50:50 + 0,1% trifluoreddiksyre).

Eksempel 44

30 4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-isobutyloksykarbonyl)amino-5 δ -morfolinometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt, amorft pulver som smelter nær 148°C under dekomponering.

35 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,80-1,00 (mt, 9H : CH₃ ved 2γ og CH₃ i isobutyl); 1,15-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5β - 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,55-1,80 (mt : 3H'er tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og CH₂ ved 2β); 1,85-2,05 (mt,

2H : den andre H av CH₂ ved 3β og CH i isobutyl); 2,36 (mf, 4H : NCH₂); 2,59 (store dd, J = 18 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,86 (s, 2H : NCH₂); 3,09 (dd, J = 14 og 6,5 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,14 (s, 3H : NCH₃); 3,20-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,30 (s, 3H : ArNCH₃); 3,36 (stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,49 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O); 3,93 (d, J = 7 Hz, 2H : ArNCOOCH₂); 4,56 (dd, J = 7 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,75-4,90 (mt, 3H : CH ved 2α - den andre H av CH₂ ved 5ε og CH ved 1α); 5,15 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,35 (mt, 1H : CH ved 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,56 (mt, 1H : CH ved 5γ); 5,88 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 7,13 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,15-7,40 (mt: 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,70 (stor d, J = 4,5 Hz, 1H : H₄); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 45

4ζ-desdimetylamino-4ζ-(N-metyl-N-etyloksykarbonyl)amino-5δ-morfolinometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_B i form av et hvitt, amorft pulver som smelter nær 158°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 1,05-1,20 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5β); 1,20-1,40 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3β og 1H av CH₂ ved 3γ); 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,50-1,80 (mt : 3H'ene tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og CH₂ ved 2β); 2,01 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,37 (mf, 4H : NCH₂); 2,54 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,86 (s, 2H : N CH₂); 3,08 (dd, J = 13 og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β); 3,17 (s, 3H : N CH₃); 3,20-3,40 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H av CH₂ ved 3δ); 3,28 (s, 3H : ArNCH₃); 3,35 (stor d, J = 17 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5ε); 3,50 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O); 4,21 (q, J = 7 Hz, 2H : ArNCOOCH₂); 4,58 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3α); 4,70-4,90 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε); 4,88 (stor d, J = 10 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,13 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,31 (dd, J = 10 og 7 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,60 (mt, 2H : CH ved 5γ og CH ved 6α); 5,88 (stor q, J = 7 Hz, 1H : CH ved 1β); 6,56 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4ε); 7,13 (d, J = 8 Hz, 2H :

aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,68 (stor d, J = 4,5 Hz, 1H : H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

5 Eksempel 46

4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-para-tolyloksykabonyl)amino-5 δ -morfolinometyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt, amorft pulver som smelter ved en temperatur nær 147°C under dekomponering.

- 10 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ);
 1,15-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5 β - 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂
 ved 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,50-1,65 (mt : 1H tilsvarer
 den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,67 og 1,77 (2 mts, 1H hver : CH₂ ved 2 β);
 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,30-2,40 (mf, 4H : NCH₂);
 15 2,35 (s, 3H : ArCH₃); 2,52 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 β); 2,82 (s,
 2H : NCH₂); 3,11 (dd, J = 14 og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 3,16 (s, 3H
 : NCH₃); 3,20-3,50 (mt, 3H : den andre H av CH₂ ved 4 β - 1H av CH₂ ved
 3 δ og 1H av CH₂ ved 5 ϵ); 3,40 (stor s, 3H : ArNCH₃); 3,50 (mt, 1H : den
 andre H av CH₂ ved 3 δ); 3,70 (mt, 4H : CH₂O); 4,58 (dd, J = 8 og 6,5 Hz,
 20 1H : CH ved 3 α); 4,75-4,90 (mt, 3H : CH ved 2 α - den andre H av CH₂ ved
 1 α); 5,13 (stor d, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,34 (dd, J = 7,5 og 7 Hz, 1H
 : CH ved 4 α); 5,45 (mf, 1H : CH ved 5 γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved
 6 α); 5,87 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,56 (d, J = 9 Hz, 1H :
 CONH ved 2); 6,95-7,40 (mt : 15H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 4 ϵ -
 25 aromatiske ved 4 δ - aromatiske H'er i tolyl - aromatiske H ved 6 α - til H₄
 og H₅); 7,64 (stor d, J = 4,5 Hz, 1H : H₆); 8,35 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH
 ved 1); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

Eksempel 47

- 30 4 ζ -desdimetylamino-4 ζ -(N-metyl-N-3-butenyloksykabonyl)amino-5 δ -morfolinometyl-
 5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt faststoff som smelter ved 138-140°C.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2 γ);
 1,15-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5 β - 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂
 ved 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,50-1,65 (mt : 1H tilsvarer
 den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,65 og 1,80 (mt, 2H : CH₂ ved 2 β); 2,00 (mt,
 35 1H : den andre H av CH₂ ved 3 β); 2,30-2,45 (mt, 2H : CH₂); 2,37 (mf, 4H :

NCH₂); 2,57 (store dd, J = 17 og 5,5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β);
 2,86 (s, 2H : NCH₂); 3,09 (dd, J = 14 og 7 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 4β);
 3,14 (s, 3H : NCH₃); 3,15-3,35 (mt, 2H : den andre H av CH₂ ved 4β og 1H
 av CH₂ ved 3δ); 3,27 (s, 3H : ArNCH₃); 3,36 (stor d, J = 17 Hz, 1H av CH₂
 ved 5ε); 3,50 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ); 3,69 (mt, 4H : CH₂O);
 4,19 (t, J = 7 Hz, 2H : ArNCOOCH₂); 4,57 (dd, J = 8 og 6,5 Hz, 1H : CH
 ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂ ved 5ε);
 4,87 (dd, J = 10 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,05-5,15 (mt, 2H : =CH₂);
 5,14 (d stor, J = 5,5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,34 (dd, J = 7,5 og 7 Hz, 1H :
 CH ved 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H : CH ved 6α); 5,56 (mt, 1H : CH ved 5γ);
 5,65-5,85 (mt, 1H : CH=); 5,88 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1β);
 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatisk H
 ved 4ε); 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt :
 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,69 (dd, J = 4,5 og
 1 Hz, 1H : H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H
 : CONH ved 6); 11,68 (s, 1H : OH).

Eksempel 48

4ζ-desdimetylamino-4ζ-(N-metyl-N-neopentylloksykarbonyl)amino-5δ-morfolinometyl-
 20 5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E i form av et hvitt faststoff som smelter ved 140-146°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,75-1,00 (mt, 12H : CH₃ ved 2γ og
 C(CH₃)₃); 1,15-1,35 (mt, 3H : 1H av CH₂ ved 5β - 1H av CH₂ ved 3β og 1H
 av CH₂ ved 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1γ); 1,50-1,80 (mt : 3H'ene
 25 tilsvarer den andre H av CH₂ ved 3γ og CH₂ ved 2β); 1,99 (mt, 1H : den
 andre H av CH₂ ved 3β); 2,35 (mf, 4H : NCH₂); 2,59 (store dd, J = 17 og 5
 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85 (s, 2H : NCH₂); 3,10-3,40 (mt,
 4H : CH₂ ved 4β - 1H av CH₂ ved 3δ og 1H av CH₂ ved 5ε); 3,12 (s, 3H :
 NCH₃); 3,30 (s, 3H : ArNCH₃); 3,49 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3δ);
 30 3,68 (mt, 4H : CH₂O); 3,84 (s, 2H : ArNCOOCH₂); 4,55 (dd, J = 7 og 5 Hz,
 1H : CH ved 3α); 4,70-4,85 (mt, 2H : CH ved 2α og den andre H av CH₂
 ved 5ε); 4,86 (dd, J = 10 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1α); 5,15 (stor d, J = 5 Hz,
 1H : CH ved 5α); 5,35 (t, J = 8 Hz, 1H : CH ved 4α); 5,50-5,60 (mt, 2H :
 CH ved 6α og CH ved 5γ); 5,87 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1β);
 35 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H
 ved 4ε); 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4δ); 7,20-7,40 (mt :
 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6α - til H₄ og H₅); 7,69 (dd, J = 4,5 og

1 Hz, 1H : H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,67 (s, 1H : OH).

Eksempel 49

5 I en 3-halskolbe inneholdende 30 cm³ dioksan innføres 1,3 g 4ζ-desdimetylamino-4ζ-(N-metyl-N-allyloksykarbonyl)amino-5δ-morfolinometyl-5δ,5γ-dehydro-pristinamycin I_E, fremstilt som i eksempel 29, og deretter 10 mg trisfenylfosfin og 20 mg palladium-trisbenzylidenacetone. Reaksjonsblandingen bringes til tilbakeløp i 39 timer, mens det tilsettes 3 x 20 mg palladiumtrisbenzylacetone under de siste 21 timer. Reaksjons-

10 blandingen konsentreres under redusert trykk og man oppnår 1,1 g grønn marengsmasse som kromatograferes på silika og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår 0,45 g av et produkt som renses igjen ved preparativ HPLC på 400 g Kromasil C₈ 10 μm 100Å silika og elueres med vann:acetonitril i volumforholdet 65:35 inneholdende 0,1% trifluoreddiksyre. Etter konsentrering av fraksjonene inneholdende

15 det ventede produkt bringes den gjenværende, vandige fase til pH lik 7-8 ved tilsetning av en mettet natriumbikarbonatopløsning. Den oppnådde blanding ekstraheres med 2 x 20 cm³ diklormetan. De organiske faser samles, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand. Resten tørkes ved 45°C under 90 Pa for gi 130 mg 4ζ-desdimetylamino-4ζ-(N-metyl-N-allyl)-5δ-morfolinometyl-5δ,5γ-dehydro-

20 pristinamycin I_E i form av et blekgult faststoff som smelter ved 156°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ ved 2γ); 0,90-1,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 5 β); 1,23 (mt, 2H : 1H av CH₂ ved 3 β og 1H av CH₂ ved 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ ved 1 γ); 1,55 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3 γ); 1,60-1,80 (mt : 2H'ene tilsvarer CH₂ ved 2 β); 2,00 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 3β); 2,37 (mf, 4H : NCH₂); 2,43 (store dd, J = 17 og 5 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5β); 2,85 (mf, 2H : NCH₂); 2,90-3,00 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 4 β); 2,96 (s, 3H : ArNCH₃); 3,15-3,25 (mt, 1H : den andre H av CH₂ ved 4 β); 3,20 (s, 3H : NCH₃); 3,33 (stor d, J = 18 Hz, 1H : 1H av CH₂ ved 5 ε); 3,47 (mt, 1H : 1H av CH₂ ved 3 δ); 3,65-3,80 (mt, 5H : den andre H av CH₂ ved 3 d og CH₂O); 3,91 og 3,99 (2 dd, J = 16 og 5 Hz, 1H hver : ArNCH₂); 4,60 (dd, J = 8 og 5,5 Hz, 1H : CH ved 3 α); 4,78 (mt, 1H : CH ved 2 α); 4,85 (d stor, J = 18 Hz, 1H : den andre H av CH₂ ved 5 ε); 4,88 (dd, J = 10 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1 α); 5,10 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5α); 5,10-5,25 (mt, 3H : =CH₂ ved 1 α); 5,10 (stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5 α); 5,10-5,25 (mt, 3H : =CH₂ og CH ved 4 α); 5,49 (meget stor d, J = 5 Hz, 1H : CH ved 5 γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H :

25

30

35

CH ved 6 α); 5,80-5,95 (mt, 1H : CH=); 5,86 (delt q, J = 7 og 1,5 Hz, 1H : CH ved 1 β); 6,56 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH ved 2); 6,57 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 ϵ); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H : aromatiske H ved 4 δ); 7,20-7,40 (mt : 7H'ene tilsvarer aromatiske H'er ved 6 α - til H₄ og H₅); 7,75 (dd, J = 4,5 og 1 Hz, 1H : H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH ved 1); 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH ved 6); 11,66 (s, 1H : OH).

Som eksempel kan streptograminderivater med den generelle formel (β) fremstilles i henhold til eller i analogi med fremgangsmåten nedenfor.

10

Referanseeksempel

(16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B

Til 1,12 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 10 cm³ tetrahydrofuran settes ved 20°C og under argon 0,2 cm³ eddiksyre og 0,6 g tetra-n-butylammoniumfluorid.trihydrat. Etter 168 timers omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1 g av kastanjesfarvet olje som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 90:5:5. Man oppnår 0,3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et klart, beigefarvet faststoff som smelter nær 125°C under dekomponering.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,55-2,05 (mt : 5H); 1,83 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,98 (mt : 1H); 3,21 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,87 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,90 (mt : 3H); 5,14 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,39 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,71 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

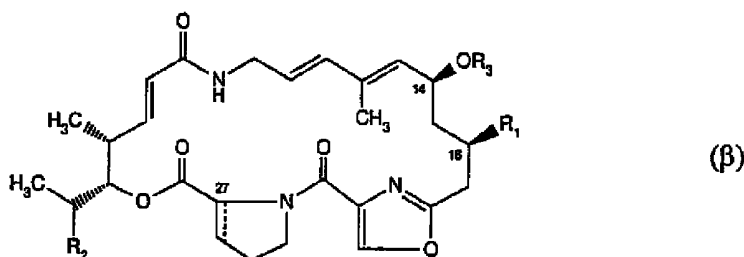
(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

30

Til 2 g (16S)-16-hydro-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i 50 cm³ diklormetan settes langsomt og ved 20°C under argon, 0,464 cm³ dietylaminosvovel.trifluorid. Etter 2 timers omrøring helles reaksjonsblandingen i 100 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase dekanteres, vaskes med 2 x 100 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2,1 g av et okerfarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres

35

med en gradient diklormetan:acetonitril:metanol i volumforholdet 100:0:0 → 99:0,5:0,5 → 98:1:1. Man oppnår 1,35 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)-



pristinamycin II_B i

form av et hvitt faststoff som smelter nær 116°C under dekomponering.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00-1,15 (mt : 12H); 1,29 (s : 3H); 1,55-1,95 (mt : 4H); 1,96 (mt : 1H); 2,13 (mt : 1H); 2,24 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,85 (mt : 1H); 3,03 (mt : 1H); 3,39 (mt : 1H); 3,80 (mt : 1H); 4,01 (mt : 1H); 4,57 (mt : 1H); 4,72 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,01 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,38 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,50 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,97 (mt : 1H); 6,10 (d, J = 15,5 Hz : 1H); 6,49 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,30-7,50 (mt : 6H); 7,63 (stor d, J = 7 Hz : 2H); 7,68 (stor d, J = 7 Hz : 2H); 8,08 (s : 1H).

10

15

(16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 22 g (16S)-hydroksy-pristinamycin II_B i oppløsning i 200 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon 29 cm³ diisopropyletylamin, dråpevis 43,2 cm³ tert-butyldifenylklorosilan og 1,01 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 22 timers omrøring helles reaksjonsblandingen i 600 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den vandige fase dekanteres og ekstraheres med 2 x 100 cm³ diklormetan. De organiske faser slås sammen, vaskes med 400 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 70,6 g av en viskøs, oransjefarvet olje som omrøres i 600 cm³ diisopropyleter i 16 timer. Etter filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 28 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i form av et rosafarvet faststoff som smelter nær 133°C under dekomponering.

25

30

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00-1,05 (mt : 9H); 1,08 (s : 9H); 1,40-1,80 (mt : 3H); 1,90-2,15 (mt : 3H); 2,23 (stor d, J = 14 Hz : 1H); 2,75 (mt : 1H); 2,83 (dd, J = 17 og 11 Hz : 1H); 3,10 (dd, J = 17 og 2,5 Hz : 1H) 3,25 (mt : 1H); 3,60-3,75 (mt : 2H); 4,49 (mt : 1H);
 5 4,56 (mt : 1H); 4,60-4,70 (mt : 2H); 4,87 (mt : 1H); 5,49 (mt : 1H); 5,74 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,78 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,04 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,41 (dd, J = 17 og 4 Hz : 1H); 7,30-7,50 (mt : 6H); 7,64 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 7,69 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 8,11 (s : 1H).

10 (16S)-hydroksy-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

En suspensjon av 11,35 g natriumborhydrid i 550 cm³ diklormetan oppvarmes til tilbakeløp i 20 minutter. Man tilsetter så dråpevis og i løpet av 30 minutter, 68,6 cm³ eddiksyre og så en oppløsning, på forhånd tørket over natriumsulfat, av 52,75 g pristina-
 15 mycin II_B i 230 cm³ diklormetan, i løpet av rundt 45 minutter. Reaksjonsblandingen omrøres i 4½ time ved tilbakeløp i 16 timer ved 20°C. Man tilsetter så 500 cm³ diklor- metan og 1500 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstra- heres ved 500 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes og pH-verdien justeres til 8 ved langsom tilsetning av 1000 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning.
 20 Den resulterende organiske fase vaskes suksessivt med 1000 cm³ vann og 1000 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og behandles så med vegetabilsk 3S sot, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 50 g av et klart, gult faststoff. Til en oppløsning av dette faststoff i 900 cm³ diklormetan settes ved 20°C 378 cm³ av en vandig 0,5M ammoniumhydroksydoppløsning. Etter 16
 25 timers omrøring ved 20°C dekanteres den organiske fase, vaskes med 1000 cm³ vann og så 1000 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 46 g av et blekgult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 til 97:3. Man oppnår 31,68 g (16S)-hydroksy-pristinamycin II_B i
 30 form av et hvitaktig faststoff som smelter nær 131°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, d i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,02 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,07 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-1,90 (mt : 3H); 1,76 (s : 3H); 1,97 (mt : 2H); 2,12 (mt : 1H); 2,26 (stor d : 14,5 Hz : 1H); 2,56 (d, J = 3 Hz : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 16 og 10 Hz : 1H); 3,08 (dd, J = 16 og 3 Hz : 1H); 3,35 (mt : 1H); 3,82 (mt : 2H); 3,99 (d, J = 2,5 Hz : 1H); 4,40-4,55

(mt : 2H); 4,65-4,75 (mt : 2H); 5,03 (mt : 1H); 5,65-5,85 (mt : 3H); 6,01 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,46 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

Foreliggende oppfinnelse angår likeledes farmasøytiske preparater inneholdende minst et derivat av streptogramin ifølge oppfinnelsen, eventuelt i form av et salt, i ren form eller i form av en assosiasjon med et eller flere kompatible og farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller adjuvanter. Oppfinnelsen angår likeledes de ovenfor angitte farmasøytiske preparater når de i tillegg inneholder minst et streptograminderivat av gruppe A, eller eventuelt et salt derav, assosiert til det eller de streptograminene med den generelle formel (I).

Preparatene ifølge oppfinnelsen kan benyttes oralt, parenteralt, topisk, rektalt eller som aerosoler.

Som faste preparater for oral administrering kan man benytte komprimerte tablett, piller, geluler, pulvere eller granuler. I disse preparater blandes den aktive bestanddel ifølge oppfinnelsen, generelt i form av en assosiasjon, med en eller flere inerte fortynningsmidler eller adjuvanter som sakkarose, laktose eller stivelse. Preparatene kan omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel et smøremiddel som magnesiumstearat eller et omhyllingsmiddel ment for kontrollert frisetting.

Som flytende preparater for oral administrering kan benytte farmasøytisk akseptable suspensjoner, emulsjoner, siruper og eliksirer inneholdende inerte fortynningsmidler som vann eller paraffinolje. Disse preparater kan likeledes omfatte andre stoffer enn fortynningsmidlene, for eksempel fuktemidler, smaks- og aromamidler.

Preparater for parenteral administrering kan være sterile oppløsninger eller emulsjoner. Som oppløsningsmiddel eller bærer kan man benytte propylenglykol, en polyetylen-glykol, vegetabiliske oljer og særlig olivenolje, injiserbare, organiske estere som etyl-oleat. Disse preparater kan likeledes inneholde tilsetningsstoffer og særlig fuktemidler, isotoniserende midler, emulgatorer, dispergatorer og stabilisatorer.

Steriliseringen kan skje på flere måter, for eksempel ved hjelp av et bakteriologisk filter, ved bestråling eller oppvarming. De kan likeledes fremstilles i form av faste sterile preparater som kan oppløses på brukstidspunktet i sterilt vann eller ethvert annet injiserbart, sterilt medium.

Preparater for topisk administrering kan for eksempel være kremer, pomader, lotioner eller aerosoler.

Preparater for rektal administrering er suppositorier eller rektalkapsler som i tillegg til den aktive bestanddel kan inneholde eksipienter som kakaosmør, semisyntetiske glycerider eller polyetylen glykoler.

Preparatene kan likeledes være aerosoler. For bruk i form av flytende aerosoler kan preparatene være stabile, sterile oppløsninger eller faste preparater som oppløses på brukstidspunktet i sterilt, apyrogen vann, i serum eller en hver annen farmasøytisk akseptabel bærer. For anvendelse i form av tørre aerosoler for direkte inhalering, blir den aktive bestanddel finoppdelt og assosiert med et fortynningsmiddel eller en bærer i vannoppløselig, fast form med en granulometri på 30 til 80 μm , for eksempel dekstran, mannitol eller laktose.

Ved humanterapi er de nye streptograminderivater ifølge oppfinnelsen særlig brukbare ved behandling av infeksjoner av bakteriell opprinnelse. Dosene avhenger av den til siktede effekt og behandlingens varighet. Legen bestemmer den posologi som anses mest egnet som funksjon av behandling, alder, vekt, infeksjonsgrad og andre faktorer hos individet som skal behandles. Generelt ligger dosene mellom 1 og 3 g aktiv bestanddel ved 2 til 3 doser pr. dag, oralt for et voksent menneske.

Det følgende eksempel skal illustrere et preparat ifølge oppfinnelsen.

25 Eksempel

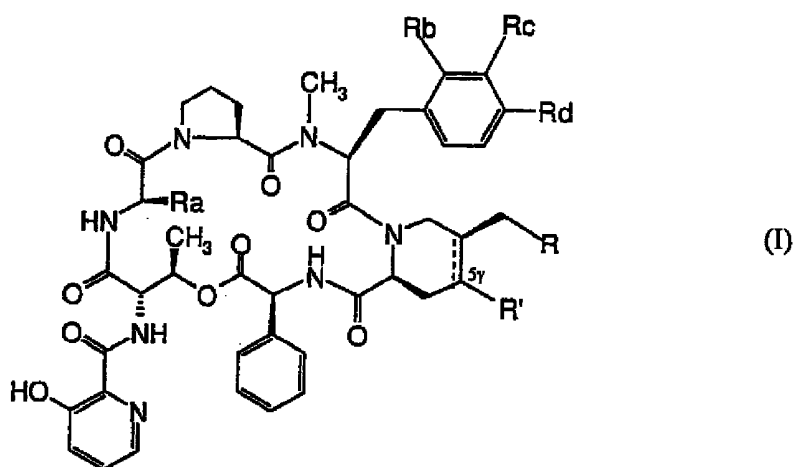
På i og for seg kjent måte fremstilles presstabletter med en dose på 250 mg aktiv bestanddel og med følgende sammensetning:

- 5 δ -(1-morfolino)metyl-5 δ ,5 γ -dehydro- pristinamycin I _B	75 mg
- pristinamycin II _B	175 mg
- Drøymiddel: Stivelse, hydratisert silika, dekstrin, gelatin, magnesiumstearat: qsp	500 mg

P a t e n t k r a v

1.

Derivat fra gruppe B av streptograminer, k a r a k t e r i s e r t
 5 v e d den generelle formel:



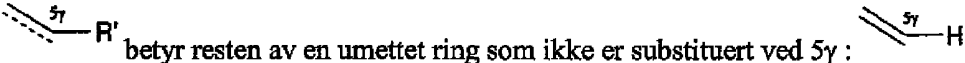
der:

10 R betyr en rest $-NR_1R_2$ eller $-SR_3$ der:

R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom, C_{1-8} alkyl, eventuelt substi-
 tuert med hydroksy, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-8} alkyloksy, dialkylamino, fenylalkyl
 som eventuelt er substituert med et eller flere halogenatomer eller alkyl-, hydroksyalkyl-
 15 , alkyloksy- eller dialkylaminorester, mettet eller umettet heterocyklylalkyl med 3 til 8
 kjedeledd inneholdende et eller flere heteroatomer valgt fra blant nitrogen, svovel eller
 oksygen, eller dialkylaminoalkyl, eller også

R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet, danner en mono- eller poly-
 20 cyklisk, mettet, partielt mettet eller umettet heterocykel med 3 til 12 kjedeledd, inne-
 holdende eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen
 og eventuelt substituert [med en eller flere hydroksy, alkyl, fenyl som eventuelt er
 substituert med et halogenatom, fenylalkyl, fenyl- C_{2-4} alkenyl, hydroksyalkyl, acyl,
 alkyloksykarbonyl eller heterocyklyl eller heterocyklylkarbonyl, der heterocyklyldelen
 25 er mettet eller umettet og inneholder 4 til 6 kjedeledd og inneholder et eller flere
 heteroatomer valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen],

R₃ er en C₁₋₈alkylrest eller C₃₋₈cykloalkylrest, substituert med en rest -NR₁R₂ der R₁ og R₂ er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom eller en alkylrest, eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en heterocykel som definert ovenfor, eller også R₃ betyr en mono- eller polycyklisk heterocykel eller heterocyklylmetyl som er mettet eller umettet og inneholder 3 til 7 kjedeled og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert med en alkylrest,

10  betyr resten av en umettet ring som ikke er substituert ved 5γ :

eller resten av en mettet ring som er substituert med 5γ med en fluorrest: 

Ra er metyl- eller etylrest og

15

Rb, Rc og Rd har de nedenfor gitte definisjoner:

20

- 1) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et hydrogenatom eller en metylamino- eller dimetylaminorest,
- 2) Rb er et hydrogenatom, Rc er et hydrogen-, klor- eller bromatom eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest og Rd er en rest -NMe-R''', der R''' betyr alkyl, C₂₋₄hydroksyalkyl eller C₂₋₈alkenyl, eventuelt substituert med fenyl, C₃₋₆cykloalkylmetyl, benzyl, benzyl som er substituert [med et eller flere halogenatomer eller med hydroksy, alkyl, alkyløksy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino eller dialkylamino], heterocyklylmetyl eller heterocyklyletyl, der heterocyklyldelen er mettet eller umettet og inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen, som eventuelt er substituert [med alkyl, C₂₋₈alkenyl, C₃₋₈cykloalkyl, mettet eller umettet heterocyklyl med 4 til 6 kjedeled, fenyl, fenyl som er substituert som definert ovenfor under definisjonen av R₁ eller benzyl], eller også R''' betyr cyanometyl eller karboksymetyl, eller betyr -CORe eller -CH₂CORe der Re enten er -OR'e, hvor R'e er C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, benzyl, fenyl, tolyl eller heterocyklylmetyl, der heterocyklyldelen inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen eller Re er en rest alkylamino, alkylmetylamino, heterocyklylamino eller heterocyklylmetylamino, der heterocyklyldelen er mettet og inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 hetero-

35

atomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen som eventuelt er substituert med alkyl, benzyl eller alkyloksykarbonyl,

- 3) Rb er et hydrogenatom, Rd er en rest -NHCH_3 eller $\text{-N(CH}_3)_2$ og Rc er et klor- eller bromatom, eller betyr en C_{3-5} alkenylrest [hvis Rd er $\text{-N(CH}_3)_2$],
- 4) Rb og Rd er hydrogenatomer og Rc er et halogenatom eller en rest alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy, trifluormetoksy, tioalkyl, C_{1-6} alkyl eller trihalogenometyl,
- 5) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et halogenatom, eller en rest etylamino, dietylamino eller metyletylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, alkyltio, alkylsulfanyl, alkylsulfonyl, C_{1-6} alkyl, fenyl eller trihalogenmetyl,
- 6) Rb er et hydrogenatom og Rc er et halogenatom eller en rest alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C_{1-3} alkyl, og Rd er et halogenatom eller amino, alkylamino eller dialkylamino, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C_{1-6} alkyl eller trihalogenmetyl,
- 7) Rc er et hydrogen og Rb og Rd betyr en metylrest,
- der hvis ikke annet er sagt, alkyl- eller acylrestene er rette eller forgrenede og inneholder 1 til 4 karbonatomer og alkenylrestene likeledes er rette eller forgrenede og inneholder 2 til 4 karbonatomer,
- samt deres salter, hvis de eksisterer.

2.

Gruppe B-derivat av streptograminer ifølge krav 1, k a r a k t e r i - s e r t v e d a t

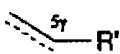
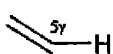
R er en rest $\text{-NR}_1\text{R}_2$ eller -SR_3 der:

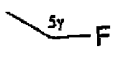
- R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr et hydrogenatom, C_{1-8} alkyl, som eventuelt substituert med hydroksy, C_{3-8} alkenyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{1-8} alkyloksy, dialkylamino, fenylalkyl som eventuelt er substituert med [et eller flere halogenatomer eller alkyl-, hydroksyalkyl-, alkyloksy- eller dialkylamino] heterocyklylalkyl som er mettet eller

umettet og har 3 til 8 kjedeledde inneholdende et eller flere heteroatomer valgt fra blant nitrogen, svovel eller oksygen, eller dialkylaminoalkyl, eller også

R_1 og R_2 sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet, danner en mono- eller poly-
 5 cyklisk heterocykel som er mettet, partielt mettet eller umettet, på 3 til 12 kjedeledde, og eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en eller flere hydroksey, alkyl, fenyl som eventuelt er substituert med et halogenatom, fenylalkyl, hydrokseyalkyl, acyl, alkyloksykarbonyl, eller heterocyklyl eller heterocyklylkarbonyl, der heterocyklyldelen er mettet eller
 10 umettet og har 4 til 6 kjedeledde og inneholder et eller flere heteroatomer valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen],

R_3 er C_{1-3} alkyl substituert med en rest $-NR_1R_2$ der R_1 og R_2 er like eller forskjellige og betyr alkyl eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en hetero-
 15 cykel som definert ovenfor, eller også R_3 betyr en mono- eller polycyklisk heterocykel eller heterocyklylmetyl som er mettet eller umettet og inneholdende 3 til 7 kjedeledde og eventuelt et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert med en alkylrest,

20  betyr resten av en umettet cykel som ikke er substituert på $5y$: 

eller resten av en mettet cykel som er substituert på $5y$ med en fluorrest: 

R_a er etylrest, og

25

R_b , R_c og R_d er som definert nedenfor:

- 1) R_b og R_c er hydrogenatomer og R_d er en metylamino- eller dimetylaminorest,
- 30 2) R_b er et hydrogenatom, R_c er et hydrogenatom eller klor, og R_d er en rest $-NMe-R''$, der betyr C_{2-8} alkenyl, heterocyklylmetyl eller betyr $-COOR'e$, der $R'e$ er C_{1-6} alkyl, C_{2-6} -alkenyl, fenyl eller tolyl,
- 3) R_b er et hydrogenatom, R_d er en rest $-NHCH_3$ eller $-N(CH_3)_2$ og R_c er et kloratom.

35

samt deres salter i den grad de eksisterer.

3.

Gruppe B-derivat av streptograminer ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det er 5 δ -(morfolino)metyl-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B.

5 4.

Gruppe B-derivat av streptograminer ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det er 5 δ -[N-metyl-N-2-(1,3-dioksolanyl)metyl]aminometyl-
5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B.

10 6.

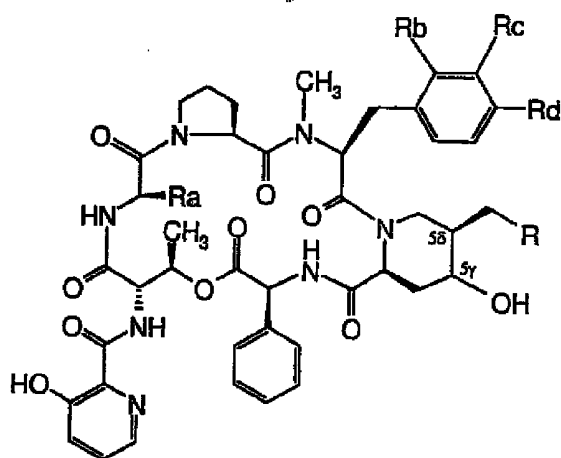
Gruppe B-derivat av streptograminer ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det er 5 δ -morfolinometyl-4 ζ -metylamino-4 ζ -desdimetyl-
amino-5 δ ,5 γ -dehydro-pristinamycin I_B.

15 7.

Gruppe B-derivat av streptograminer ifølge krav 1, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at det er 5 δ -[bis-(2-metoksyetyl)aminometyl]-5 δ ,5 γ -dehydro-
pristinamycin I_B.

20 8.

Fremgangsmåte for fremstilling av et streptograminderivat ifølge krav 1, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at man omsetter et fluoreringsmiddel med et
synergistinderivat fra gruppe B med den generelle formel:



(II)


der R, Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt i krav 1, deretter separerer det fluorerte derivat eller derivatet som er umettet i posisjon 5 γ ,5 δ og eventuelt omdanner det oppnådde streptograminderivat til et salt.

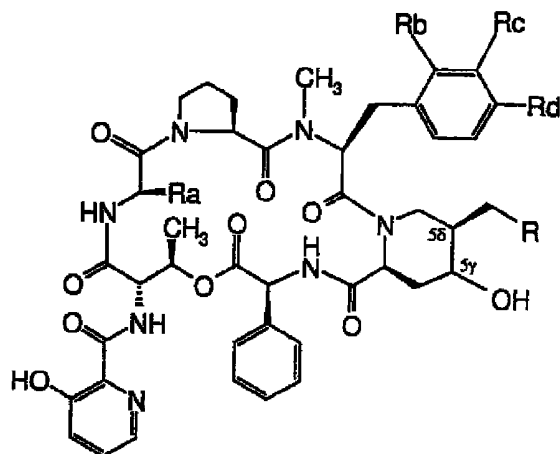
5 9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d a t separeringen av det fluorerte derivatet og derivatet som er umettet i posisjon i 5 γ ,5 δ gjennomføres ved kromatografi eller krystallisering.

10 10.

Fremgangsmåte for fremstilling av et streptograminderivat ifølge krav 1, der symbolet

 , k a r a k t e r i s e r t v e d a t man omsetter et tionylhalogenid i nærvær av en nitrogenbase med synergistinderivatet fra
15 gruppe B med den generelle formel:



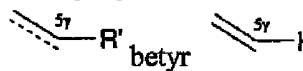
(II)

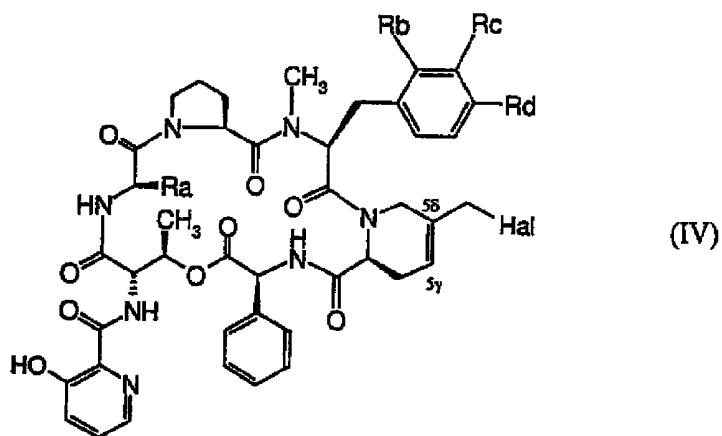
der R, Ra, Rb, Rd og Rd er som angitt i krav 1 og deretter eventuelt omdanner det oppnådde streptograminderivat til et salt.

20

11.

Fremgangsmåte for fremstilling av et streptograminderivat ifølge krav 1, der symbolet

 , k a r a k t e r i s e r t v e d a t man omsetter et amin HNR₁R₂ eller en tiol HS-R₃ med et halogenert derivat av
25 streptogramin med den generelle formel:

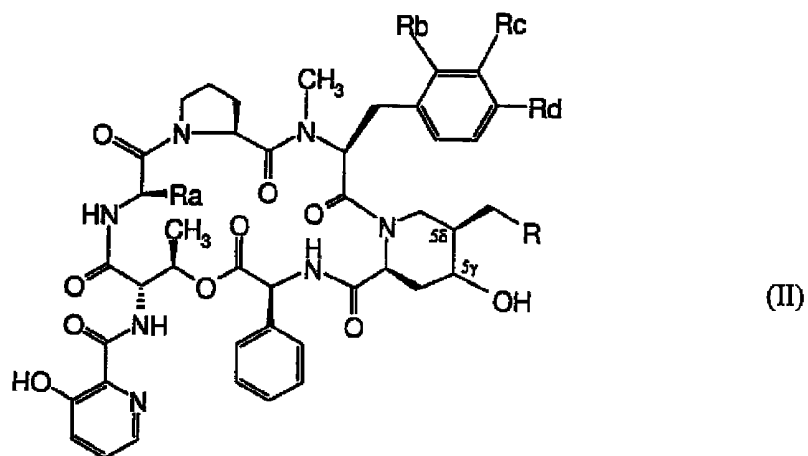


der Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt i krav 1 og Hal betyr et halogenatom, og deretter eventuelt omdanner det oppnådde streptograminderivat til et salt.

5

12.

Streptograminderivat, karakterisert ved den generelle formel:



10

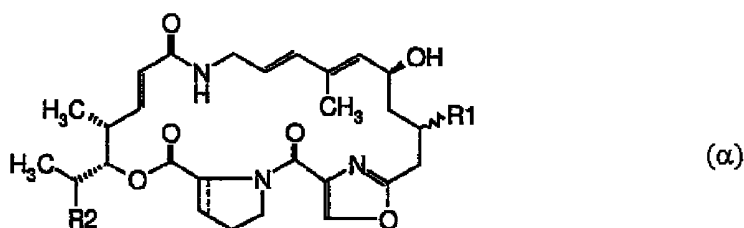
der R, Ra, Rb, Rc og Rd er som angitt i krav 1.

13.

Farmasøytiske preparater, k a r a k t e r i s e r t v e d at de inneholder minst et streptograminderivat fra gruppe B ifølge krav 1 i ren form eller i form av en assosiasjon med minst et streptograminderivat fra gruppe A, eventuelt i form av et salt, og/eller i form av en assosiasjon med en eller flere compatible og farmasøytisk akseptable diluenter eller adjuvanter.

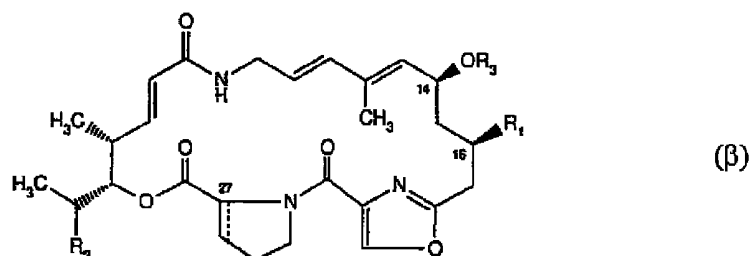
14.

Farmasøytiske preparater ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at streptograminderivatet fra gruppe A er valgt blant pristinamycin II_A, pristinamycin II_B, pristinamycin II_C, pristinamycin II_D, pristinamycin II_E, pristinamycin II_F, pristinamycin II_G eller blant kjente hemisyntesederivater eller blant derivater med den generelle formel:



der R₁ er en -NR'R''-rest der R' er et hydrogenatom eller en metylrest, og R'' er et hydrogenatom eller alkyl, cykloalkyl, allyl, propargyl, benzyl eller -OR''', der R''' er et hydrogenatom eller alkyl, cykloalkyl, allyl, propargyl eller benzyl, eller -NR₃R₄, der R₃ og R₄ kan betyr metyl, eller sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en 4- til 5-leddet, mettet eller umettet, heterocykel som i tillegg kan inneholde et ytterligere heteroatom valgt blant nitrogen, oksygen eller svovel, R₂ er et hydrogenatom eller metyl eller etyl, og forbindelsen --- betyr en enkelt- eller dobbeltbinding;

eller også blant hemisyntesederivater med den generelle formel:



der R_1 betyr et halogenatom eller en azido- eller tiocyanatorest, R_2 betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylrest, R_3 betyr et hydrogenatom eller en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralafatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalfatisk rest som kan være substituert, og bindingen --- betyr en enkelt (stereokjemisk 27R)- eller dobbeltbinding og deres salter hvis de eksisterer. Særlig gjelder dette forbindelser med den generelle formel (β) for hvilke esterresten R_3 kan være valgt blant restene $R'_3\text{-CO}$, der R'_3 er fenyl eller fenylalkyl som ikke er substituert eller substituert på fenylresten [med en eller flere rester valgt alkyl, som eventuelt bærer en rest $\text{NR}''\text{R}'''$], der restene R'' og R''' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer, eller alkylrestene sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet danner en heterocyklylrest som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, eventuelt omfattende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet heterocykelen selv kan være substituert med en eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkylloksyalkyl, alkylloksykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet med 3 til 8 kjedeled eller $\text{-CH}_2\text{-CO-NR}''\text{R}'''$), eller også R'' og/eller R''' kan være hydroksyalkyl, fenyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, der $\text{NR}''\text{R}'''$ er som angitt ovenfor, eller alkyl eller acyl som er substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant fenyl eller fenylalkyl som er substituert på fenylresten med en eller flere rester], og blant alkyl som kan være substituert med alkylloksy eller alkyltio som selv eventuelt bærer en karboksy eller en rest $\text{NR}''\text{R}'''$ som definert ovenfor eller valgt blant alkoksy som kan være substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant alkyl eller cykloalkyl som eventuelt er substituert [med karboksy, karboksyalkyldisulfanyl eller med en rest $\text{NR}''\text{R}'''$, $\text{-CH}_2\text{-NR}''\text{R}'''$, $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, eller med alkylloksykarbonyl, alkylloksy eller alkyldisulfanyl som eventuelt er substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$ eller $\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, der $\text{NR}''\text{R}'''$ er som definert ovenfor], eller også R'_3 kan være valgt blant mettet eller umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeled som eventuelt er substituert [med alkyl eller acyl som i sin tur eventuelt er substituert med $\text{NR}''\text{R}'''$].

30 15.

Assosiasjoner, k a r a k t e r i s e r t v e d at de omfatter et streptograminderivat fra gruppe B ifølge krav 1 med minst et derivat av streptogramin fra gruppe A som angitt i krav 14.

35 16.

Assosiasjon ifølge krav 15, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er med (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B.