



C (45) Patenti ogggetto 10 12 1950
Patent ogggetto

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 J 31/00, 41/00

(F1)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentlihekemus — Patentansöknin

(22) Hakemispälvä — Ansökningsdag 01.07.77

(23) Alkupäivä — Giltighetsdag 01.07.77

(41) Tuliut julkiseksi — Blivit offentlig 06.01.78

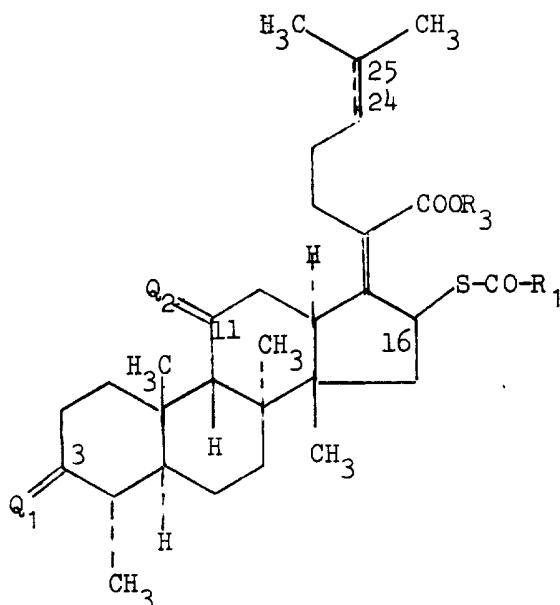
(44) Nähtöväksipäätös ja kuul.julkaisu pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.08.80

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus—Begärd prioritet 05.07.76

Englanti-England(GB) 27921/76

- (71) Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Løvens Kemiske Fabrik Produktions-aktieselskab), Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Tanska-Danmark(DK)
- (72) Welf von Daehne, Rungsted Kyst, Poul Rødbroe Rasmussen, Frederikssund, Tanska-Danmark(DK)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä terapeutisesti käytettävien 16-deasetoksi-16~~α~~-asyylitiofusidiini-happojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 16-deacetoxi-16~~α~~-acyltiofusidinsyrederivat

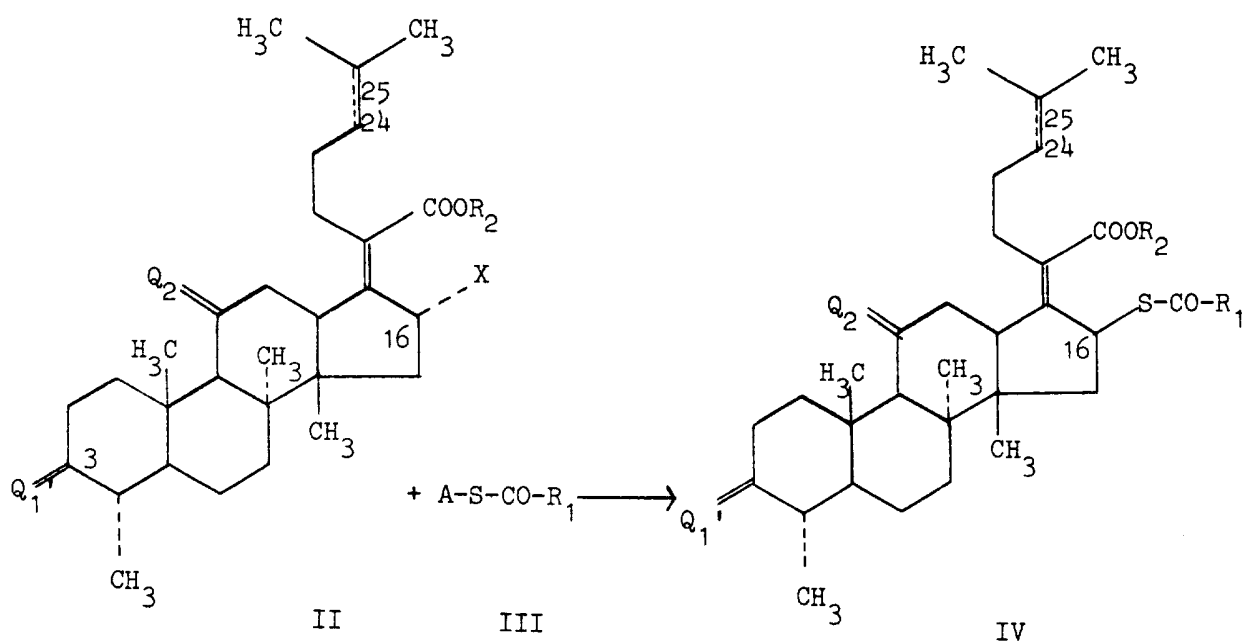
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käytettävien 16-de-asetoksi-16 α -asyyllitiofusidiinihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



I

jossa katkoviiva C-24:n ja 25:n välillä osoittaa, että nämä hiiliatomit ovat liittyneet toisiinsa joko kaksoissidoksella tai yksinkertaisella sidoksella, ja jossa Q_1 on happi tai ryhmä $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z} \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{Z} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, joissa Z on hydroksi, halogeeni, metyyliisulfonyylioksi, tolyyliisulfonyylioksi tai atsido, Q_2 on happi tai ryhmä $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{HO} \end{array}$, ja R_1 on suora tai haarautunut, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili, tai fenyyli, ja R_3 on vety tai $C_1 \dots C_6$ -alkanoyylioksi- $C_1 \dots C_3$ -alkyyli, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että yleisen kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin C-16-hiilessä samalla tapahtuu konfiguraation inversio, ja saadaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste:



joissa kaavoissa Q_1' on happi tai ryhmä $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}' \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{Z}' \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, joissa Z' on hydroksi, formyyliseksi, alkyylisulfonyylioksi, tolyylisulfonyylioksi, kloori, bromi tai jodi, ja Q_2 , R_1 ja katkoviiva C-24:n ja C-25:n välillä merkitsevät samaa kuin edellä, ja A on vety tai kationi, X on kloori, bromi tai jodi, ja R_2 on $C_1 \dots C_6$ -alkanoyylioksi- $C_1 \dots C_3$ -alkyyli tai bentsoyylioksimetyyli, bentsyyli tai metyyli- tai nitroryhmällä substituoitu bentsyyli, jonka jälkeen tarvittaessa kaavan IV mukainen yhdiste muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi hydrolysoimalla, alkoholysoimalla tai hydraamalla, tai sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q_1 ja/tai Q_2 merkitsevät ryhmää $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{HO} \end{array}$, hapetetaan, tai sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q_1 on $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}'' \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{Z}'' \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$, jossa Z'' on hydroksi, metyyli tai tolyyli-sulfonyylioksi, muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla sellaiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z merkitsee halogeenia tai atsodia, tai kaavan I mukainen

yhdiste, jossa C-24:n ja C-25:n välillä on kaksoissidos, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Yhdisteiden suoloista tulevat kysymykseen varsinkin farmaseuttisesti hyväksyttävät, myrkyttömät suolat, kuten alkalimetallisuolat ja maa-alkalimetallisuolat, esim. natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuolat, sekä myös ammoniakkin ja sopivien myrkyttömien amiinien suolat; tiettyihin tarkoituksiin, varsinkin paikalliseen käsittelyyn, voidaan käyttää myös hopeasuoloja.

Fusidiinihapon bakteereja tuhoavat ominaisuudet ovat tunnettuja; tunnettua on myös, että rakenteen muutokset voivat aiheuttaa tämän aktiivisuuden huomattavan alenemisen tai jopa täydellisen häviämisen.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on sekä in vitro että in vivo mielenkiintoisia antimikrobisia ja farmakokineettisiä ominaisuuksia. Siten niitä voidaan käyttää ihmisten ja eläinten bakteeri-infektioiden käsittelyyn. In vitro-tutkimukset ovat esimerkiksi osoittaneet, että yhdisteet tuhoavat useita bakteereja tehokkaammin kuin fusidiinihappo, esimerkkejä näistä bakteereista ovat Staphylococcus-, Streptococcus-, Neisseria-, Clostridia- ja Bacteroides-lajit sekä Bacillus subtilis, kuten seuraavasta taulukosta nähdään:

Esim. n:o	Substituentit			C-24,25- sidos	50-% estoon tarvittava pitoisuus (µg/ml)				
	Q ₁	Q ₂	R ₁		Staph. aureus Leo CC 178 B	Staph. aureus Leo CC 178 A	Strep. pyogenes Leo EC	Strep.sp. Leo EG 2	Bacteroides fragilis Leo JA 2
1	H,α-OH	H,α-OH	CH ₃	kaksois	0,010	6,3	0,20	0,20	0,79
3	H,α-OH	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,008	3,2	0,16	0,25	0,50
4	H,α-OH	H,α-OH	C ₆ H ₅	yksink.	0,50	1,6	0,20	0,63	1,6
7	H,α-OH	0	CH ₃	kaksois	0,020	20	1,0	2,0	2,0
8	H,α-OH	0	CH ₃	yksink.	0,020	16	1,0	2,0	2,0
21	H,β-Br	H,α-OH	CH ₃	kaksois	0,13	4,0	0,32	1,0	3,2
22	H,β-Br	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,079	1,6	0,79	1,6	2,0
29	H,β-Cl	H,α-OH	CH ₃	kaksois	0,50	2,0	0,63	1,6	1,3
28	H,β-N ₃	H,α-OH	CH ₃	yksink.	1,6	2,0	0,63	0,63	1,6
36	H,α-N ₃	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,063	5,0	0,40	2,0	5,0
Fusidiinihappo					0,025	16	0,63	1,6	1,6
38B	H,α-Cl	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,63	5,0	0,79	1,6	10
24B	H,α-Br	H,α-OH	CH ₃	yksink.	4,0	5,0	1,6	4,0	>100
33B	H,β-I	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,5	1,6	0,79	1,6	≥50
18B	H,β-OSO ₂ CH ₃	H,α-OH	CH ₃	kaksois	0,025	10	0,2	2,0	2,0
20B	H,β-OSO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃ (p)	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,05	>100	0,2	2,0	2,0
2	H,β-OH	H,α-OH	C ₆ H ₅	kaksois	1,3	1,6	1,3	2,0	2,0
5B	0	H,α-OH	CH ₃	kaksois	0,063	32	1,3	2,5	6,3
6B	0	H,α-OH	CH ₃	yksink.	0,079	20	1,6	6,3	4,0

In vivo-tutkimukset rotilla, koirilla ja vapaaehtoisilla koehenkilöillä ovat osoittaneet, että uudet yhdisteet imeytyvät tehokkaasti ruoansulatuselimistöstä ja että ne ovat käytännöllisesti katsoen myrkyttömiä.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetään inerttiä orgaanista liuotinta, esim. dimetyyliformamidia ja 0-40°C:een lämpötilaa, edullisesti huoneen lämpötilaa.

Kaavan II mukaisten lähtöaineiden valmistus on kuvattu suomalaisessa patenttijulkaisussa 55852, tai kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa analogisin menetelmin.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Q_1 on ryhmä $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ Z \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} Z' \\ \diagup \\ H \end{matrix}$, Z' on alkyylisulfonyylioksi- tai tolyylisulfonyylioksiryhmä, kloori, bromi tai jodi, voidaan muuttaa vastaaviksi kaavan IV mukaisiksi yhdisteiksi, joissa Z' on halogeeni tai atsidoryhmä ja C-3 hiilessä tapahtuu konfiguraation inversio, saattamalla ne reagoimaan esimerkiksi alkalimetallijodidien tai -atsidien, tetrabutyyliammoniumkloridin, -bromidin tai -jodidin, tai hopeafluoridin kanssa.

Nämä reaktiot suoritetaan reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, asetonissa tai asetonitriilissä, lämpötiloissa 0-80°C.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet, joissa Q_1 on happi tai toinen ryhmistä $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ Z \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} Z \\ \diagup \\ H \end{matrix}$, Z merkitsee samaa kuin yllä ja R_2 on helposti hydrolysoitava esteriryhmä, kuten edellä määriteltiin, ovat vastaavien kaavan I mukaisten happojen helposti hydrolysoituvia estereitä.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet muutetaan kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi erilaisin menetelmin riippuen R_2 :n merkityksestä. Jos R_2 on $C_1...C_6$ -alkanoyylioksi- $C_1...C_3$ -alkyyli tai bentsoyylioksimetyyli, edullisin menetelmä on hydrolyysi lievissä olosuhteissa, epäorgaanisella tai orgaanisella hapolla, esim. kloorivety- tai p-tolueenisulfonihapolla vesi/metanoli- tai vesi/etanoli-seoksessa, tai alkoholyysi heikon emäksen, kuten natrium- tai kaliumkarbonaatin läsnäollessa, ja jos R_2 on bentsyyli tai metyyli- tai nitroryhmällä substituoitu bentsyyli, käytetään edullisesti katalyyttistä hydrausta esim. palladium/hiili-katalyysaattorin läsnäollessa.

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Q_1 ja/tai Q_2 on happi, voidaan valmistaa myös vastaavista kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa Q_1 ja/tai Q_2 on ryhmä $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ HO \end{matrix}$, alalla tunnetuilla hapetusmenetelmillä.

Sellaisia kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Q_1 sisältää halogeeniatomin tai atsidoryhmän, kuten yllä määriteltiin, voidaan valmistaa myös suoraan kaavan I mukaisista yhdisteistä, joissa Q_1 on $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ Z'' \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} Z'' \\ \diagup \\ H \end{matrix}$,

jossa Z" on hydroksi-, metyyli- tai tolyylisulfonyylioksi-ryhmä, tai näiden yhdisteiden helposti hydrolysoituvista estereistä, hyvin tunnetuin menetelmin, esim. muuttamalla C-3:n hydroksi-ryhmä halogeeniksi, jolloin samalla tapahtuu konfiguraation inversio, tai nukleofiilisesti substituomalla metyyli- tai tolyylisulfonyylioksi-ryhmä hopeafluoridilla, tetrabutyyliammoniumhalogenidilla tai alkalimetalliatsidilla.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suolat ja helposti hydrolysoituvat esterit voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnetuin menetelmin.

Yhdisteet, joissa C-24:n ja C-25:n välillä on yksinkertainen sidos, voidaan valmistaa myös vastaavista tyydyttämättömissä analogeista pelkistämällä, esim. katalyyttisellä hydrauksella, käyttäen esimerkiksi palladium/hiili-katalyysaattoria.

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää farmaseutisiin koostumuksiin, jotka ovat käyttökelpoisia ihmis- ja eläinlääketieteessä tartuntatautien hoidossa.

Seuraavassa esitetään keksintöä valaisevia esimerkkejä välituotteiden valmistuksesta.

Valmistus 1

3-deoksi-16-deasetoksi-3 β ,16 α -dibromifusidiinihappoasetoksimetyyli- esteri

Natriumbromidin (3,09 g, 30 mmoolia) ja 16-epideasetyyli-fusidiinihappoasetoksimetyyli-esterin (1,73 g, 5 mmoolia) liuokseen dimetyyli-formamidissa (30 ml) lisättiin sekoittaen tipoittein 0°C:ssa fenyyliklooriformiaattia (3,78 ml, 30 mmoolia). Seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa neljä tuntia, ja sen annettiin olla huoneen lämpötilassa viisi vuorokautta. Lisättäessä metanoli-vesiseosta (1:1) (45 ml) saostui öljymäinen tuote, joka pestiin useita kertoja metanoli-vesiseoksella (1:1) välillä dekantoiden sekä liuotettiin lopuksi eetteriin (50 ml), pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Näin saatu amorfinen jäännös puhdistettiin kuivalla piihappogeeli-pylväskromatografialla (petrolieetterietyyliasetatti 9:1), jolloin haluttu tuote saatiin värittömänä vaahtona, joka kiteytettiin eetteri-petrolieetteristä, sp. 125-126°C.

Valmistus 23-deoksi-16-deasetoksi-3 β , 16 α -dibromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Käyttämällä valmistukseen 1 menetelmässä 16-epideasetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-epideasetyylifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta saatiin 3-deoksi-16-deasetoksi-3 β ,16 α -dibromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä värittömänä vaahtona.

NMR-spektrissä (CDCl_3) on seuraavat signaalit: δ = 0,77 (s, 3H; CH_3 -18), 0,87 (d, J=5,5, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 1,05 (s, 3H; CH_3 -19), 1,08 (d, J=7, 3H; CH_3 -30), 1,43 (s, 3H; CH_3 -32), 2,10 (s, 3H; COCH_3), 3,45 (m, 1H; CH -13), 3,60 (bm, 1H; CH -3), 4,33 (m, 1H; CH -11), 5,56 (bt, 1H; CH -16), ja 5,80 ja 5,90 (dd, J=6, 2H; OCH_2O) ppm.

Sisäisenä referenssinä oli tetrametyylisilaani.

Valmistus 33,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (3,05 g, 5 mmoolia) sekoitettuun liuokseen asetonissa (50 ml) lisättiin tipoittein 0°C:ssa 3,12 ml Jones'in reagenssia (26,72 g kromitrioksidia liuotettuna 23 ml:aan väkevää rikkihappoa ja laimennettuna vedellä 100 ml:ksi). Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 40 minuuttia. Sitten lisättiin sekoittaen vettä (50 ml) ja etyyliasetaattia (150 ml), orgaaninen kerros erotettiin, ja vesikerros uutettiin etyyliasetaatilla (25 ml). Yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin vedellä (4 x 20 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä, jolloin saatiin haluttu yhdiste värittömänä vaahtona, jota ei saatu kiteytymään.

Valmistus 43,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Noudattaen valmistuksen 3 menetelmää käyttäen 16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta saatiin 3,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä värittömänä vaahtona.

NMR-spektrissä (CDCl_3) on seuraavat signaalit: δ = 0,88 (d, J=5,5, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 1,04 (s, 3H; CH_3 -18), 1,07 (d, J=7, 3H; CH_3 -30), 1,08 (s, 3H; CH_3 -19), 1,25 (s, 3H; CH_3 -32), 2,14 (s, 3H; COCH_3), 3,30 (bm, 1H; CH -13), 5,73 (bt, 1H; CH -16), ja 5,86 ja 5,94 (dd, J=6, 2H; OCH_2O) ppm.

Sisäisenä referenssinä käytettiin tetrametyylisilaania.

Valmistus 5

3-epi-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

3,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (1,82 g, 3 mmoolia) liuokseen etanolissa (30 ml) lisättiin 0°C:ssa natriumboorihydridiä (0,17 g). Sekoitettiin 0-5°C:ssa 10 minuuttia, sitten lisättiin uusi annos natriumboorihydridiä (0,17 g), ja seosta sekoitettiin alhaisessa lämpötilassa vielä 30 minuuttia. Ylimääräinen natriumboorihydridi poistettiin lisäämällä etikkahappoa, seos tehtiin happameksi laimealla kloorivetyhapon vesiliuoksella, ja seokseen lisättiin vettä (50 ml). Saatu öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 25 ml), eetteriuutteet pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjiössä, jolloin haluttu yhdiste saatiin värittömänä vaahtona.

Valmistus 6

3-epi-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Tämä yhdiste saatiin noudattamalla valmistuksen 5 menetelmää, mutta korvaamalla siinä käytetty 3,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesteri 3,11-diketo-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterillä.

NMR-spektrissä (CDCl_3) on seuraavat signaalit: δ = 0,77 (s, 3H; CH_3 -18), 0,87 (d, J=6, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 0,95 (d, J=6, 3H; CH_3 -30), 1,01 (s, 3H; CH_3 -19), 1,42 (s, 3H; CH_3 -32), 2,12 (s, 3H; COCH_3), 3,10 (b, 1H; CH -3), 3,42 (bm, 1H; CH -13), 4,37 (bm, 1H; CH -11), 5,62 (bt, 1H; CH -16), ja 5,83 ja 5,92 (dd, J=6, 2H; OCH_2O) ppm.

Sisäisenä referenssinä käytettiin tetrametyylisilaania.

Valmistukset 7-12

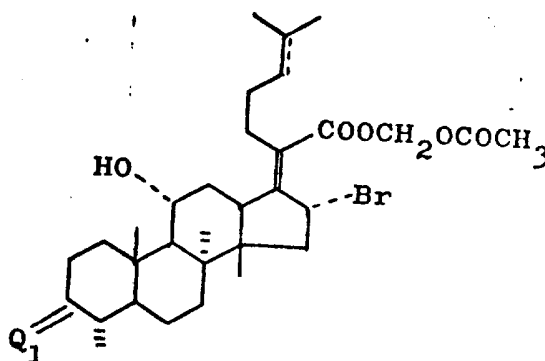
16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon, 3-epi-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydroanalogien asetoksimetyyliesterien 3-O-mesyyli- ja 3-O-tosyylijohdannaiset

Yleinen menetelmä: Lähtöaineen (10 mmoolia; Q_1 = H, α -OH tai H, β -OH

alla olevassa kaavassa) liuokseen metyleenikloridipyridiinissä (1:1) (40 ml) lisättiin tipoitain -15°C :ssa metaanisulfonyyli- tai p-tolueenisulfonyyli-likloridin 2-m liuos metyleenikloridissa (15 ml). Seosta sekoitettiin -15°C :ssa tunnin ajan, ja se sai sitten olla jääkaapissa yön yli. Seokseen lisättiin jäävettä (30 ml), sitä sekoitettiin 30 minuuttia, sitten orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaasi uutettiin eetterillä (2 x 40 ml), ja yhdistetyt orgaaniset utteet pestiin 2-n kloorivetyhapolla, sitten 0,5-m natriumbikarbonaattiliuoksella ja vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote vaahtona.

Tällä menetelmällä valmistetut yhdisteet on koottu seuraavaan taulukkoon I:

Taulukko I:



Esimerk- ki	Saatu yhdiste			
	Q ₁	C-24,25 sidos	Sp. (°C)	NMR (CDCl ₃), kemiallinen siirto
7	H, α-OSO ₂ CH ₃	kaksois	115-116	δ=3.04(s, 3H; OSO ₂ CH ₃) ja 4.85(m, 1H; CH-3) ppm
8	H, β-OSO ₂ CH ₃	kaksois	amorfinen	δ=3.02(s, 3H; OSO ₂ CH ₃) ja 4.20(b, 1H; CH-3) ppm
9	H, α-OSO ₂ CH ₃	yksinkert.	amorfinen	δ=3.00(s, 3H; OSO ₂ CH ₃) ja 4.78(m, 1H; CH-3) ppm
10	H, β-OSO ₂ CH ₃	yksinkert.	amorfinen	δ=3.03(s, 3H; OSO ₂ CH ₃) ja 4.18(b, 1H; CH-3) ppm
11	H, α-OSO ₂ -  -CH ₃	kaksois	amorfinen	δ=2.47(s, 3H; arom. CH ₃), 4.70(m, 1H; CH-3), 7.37 ja 7.87(2d, J=8, 4H; arom. CH) ppm
12	H, β-OSO ₂ -  -CH ₃	yksinkert.	amorfinen	δ=2.45(s, 3H; arom. CH ₃), 4.12(b, 1H; CH-3), 7.35 ja 7.83(2d, J=8, 4H; arom. CH) ppm

Valmistus 133-deoksi-16-deasetoksi-3α,16α-dibromifusidiinihappoasetoksimetyyli-
esteri

3-epi-16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (1,22 g, 2 mmoolia) ja trifenyylifosfiinin (1,18 g, 4,5 mmoolia) liuokseen kuivassa eetterissä (25 ml) lisättiin tetrabromimetaania (1,33 g, 4 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Saostunut trifenyylifosfiinioksidi suodatettiin, pestiin kuivalla eetterillä ja suodos haihdutettiin tyhjössä. Näin saatu öljymäinen jäännös puhdistettiin kuivalla piihappogeelipylväskromatografialla (etyyliasetatti-petrolieetteri 1:9), jolloin haluttu tuote saatiin värittömänä vaahtona.

Valmistus 143-deoksi-16-deasetoksi-3 α ,16 α -dibromi-24,25-dihydrofusidiinihappo-asetoksimetyyliesteri

Tämä yhdiste saatiin käyttämällä 3-epi-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 3-epi-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta valmistuksen 13 menetelmässä.

Keksintöä kuvataan edelleen seuraavilla esimerkeillä.

Esimerkki 116-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)-fusidiinihappoA. 16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (4,88 g, 8 mmoolia) liuokseen dimetyyliformamidissa (50 ml) lisättiin kaliumtioasetaattia (1,47 g, 12 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Seos laimennettiin eetterillä (200 ml), pestiin vedellä (2 x 50 ml, 4 x 25 ml), ja orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin haluttua yhdistettä saatiin 4,8 g värittömänä vaahtona.

B. 16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappo

Yllä valmistetun 16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (4,8 g, noin 6 mmoolia) jääkylmään liuokseen metanolissa (80 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (2,22 g, 16 mmoolia), ja seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 20 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin jääveteen (noin 250 ml), tehtiin happameksi 4-n kloorivetyhapolla, ja muodostunut öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 100 ml). Yhdistetyt eetteriutteet pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu amorfinen jäänös kiteytettiin di-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 3,22 g 16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoa, sp. 208-210°C. Kiteyttämällä kahdesti uudelleen metanoli-di-isopropyylieetteristä saatiin analyysinäyte, sp. 213-214°C.

Esimerkki 216-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappoA. 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappo-bentsoyyliloksimetyyliesteri

Noudattamalla esimerkin 1 A menetelmää, mutta käyttämällä 16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappobentsoyylimetyyliesteriä ja kaliumtioasetaatin sijasta kaliumtiobentsoaattia, saatiin 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappobentsoyyliloksimetyyliesteri, sp. 102-104°C.

B. 16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappo

3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappobentsoyyliloksimetyyliesterin (9,48 g, 13 mmoolia) suspensioon metanolissa (260 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (3,64 g, 26 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Näin saatu kirkas liuos laimennettiin eetterillä (750 ml), sitten lisättiin vettä (250 ml), ja seos tehtiin happameksi 4-n kloorivetyhapolla samalla sekoittaen. Orgaaninen faasi erotettiin, ja vesifaasi uutettiin uudelleen eetterillä (100 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Näin saatu amorfinen jähennös kiteytyi diisopropyylietteristä, jolloin saatiin 6,36 g 16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappoa, jolla oli sulamislämpötila 160-172°C. Uudelleenkiteyttämällä metanoli-diisopropyylietteristä saatiin analyysinäyte, jonka sulamispiste oli edelleen epämääräinen.

Esimerkki 316-deasetoksi-16 β -asetyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoA. 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -asetyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (31,98 g, 50 mmoolia) liuokseen dimetyyliformamidissa (200 ml) lisättiin kaliumtioasetaattia (8,55 g, 75 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Seos laimennettiin eetterillä (800 ml), pestiin sitten vedellä (2 x 200 ml, 4 x 100 ml), ja orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa noin 150 ml:ksi. Seosta, josta saostui väritöntä, kiteistä tuotetta, pidettiin

jääkaapissa kaksi tuntia, sitten kiteet suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 21,50 g haluttua tuotetta, sp. 166-168°C. Emäliuos laimennettiin di-isopropyylieetterillä (75 ml) ja haihdutettiin noin 50 ml:ksi, jolloin saatiin toinen erä kiteistä tuotetta. Kiteet suodatettiin, pestiin di-isopropyylieetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin 5,24 g 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä, sp. 164-166°C.

B. 16-deasetoksi-16β-asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappo

3-O-formyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (25,4 g, 40 mmoolia) suspensioon metanolissa (200 ml) lisättiin 4-n kloorivetyhappoa, ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Näin saatu kirkas liuos kaadettiin veteen (600 ml), ja saatu öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 200 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä neutraaliksi, kuivatettiin ja haihdutettiin noin 50 ml:ksi. Lisättiin di-isopropyylieetteriä (200 ml), haihdutettiin jälleen 150 ml:ksi, jolloin väritön tuote alkoi kiteytyä. Seoksen annettiin olla huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, sitten kiteet suodatettiin, pestiin di-isopropyylieetterillä ja kuivatettiin, jolloin saatiin 19,64 g 16-deasetoksi-16β-asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoa, sp. 189-191°C. Kiteyttämällä uudelleen kahdesti metanoli-di-isopropyylieetteristä saatiin analyysinäyte, sp. 193-194°C.

Esimerkki 4

16-deasetoksi-16β-bentsoyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappo

A. 16-deasetoksi-16β-bentsoyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Käyttämällä 16-deasetoksi-16α-bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta ja kaliumtiobentsoaattia vastaavan tioasetaatin sijasta esimerkin 1 A menetelmässä saatiin 16-deasetoksi-16β-bentsoyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä.

B. 16-deasetoksi-16β-bentsoyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappo

Käyttämällä 16-deasetoksi-16β-bentsoyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16β-(asetyyylitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta esimerkin 1 B menetelmässä saatiin

16-deasetoksi-16 β -bentsoyyilitio-24,25-dihydrofusidiinihappoa, jolla oli sulamispisteväli 165-175°C.

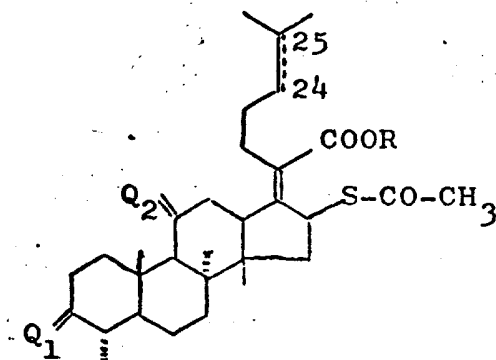
Esimerkit 5-8

3-keto-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappo, 11-keto-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappo ja niiden vastaavat 24,25-johdannaiset

A. Käyttämällä 3-keto-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon, 3-O-formyyli-11-keto-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon ja niiden vastavien 24,25-johdannaisten asetoksimetyyliesteriä 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta esimerkin 3 A menetelmässä saatiin alla olevassa taulukossa II esitetyt 16 β -asetyyilitioesterit.

B. Noudattamalla esimerkin 3 B menetelmää ja käyttämällä taulukossa I lueteltuja 16 β -asetyyilitioestereitä 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -asetyyilitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta saatiin taulukossa II esitetyt 16 β -asetyyilitiohapot.

Taulukko II:



Esimerkki	Saatu yhdiste				
	Q ₁	Q ₂	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
5A	0	H, α -OH	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	143-144
6A	0	H, α -OH	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	146-147
7A	H, α -OCHO	0	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	136-137
8A	H, α -OCHO	0	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	167-168
5B	0	H, α -OH	H	kaksois	amorfinen ^{x)}
6B	0	H, α -OH	H	yksinkert.	amorfinen ^{x)}
7B	H, α -OH	0	H	kaksois	193-194
8B	H, α -OH	0	H	yksinkert.	196-197

x) NMR-spektrit (CDCl₃):

Esimerkki 5B

δ = 0,92 (s, 3H; CH₃-18), 1,00 (d, J = 7, 3H; CH₃-30), 1,13 (s, 3H; CH₃-9), 1,29 (s, 3H; CH₃-32), 1,58 ja 1,64 (s bs, 6H; CH₃-26 ja CH₃-27), 2,25 (s, 3H; SCOCH₃), 3,08 (m, 1H; CH-13), 4,38 (m, 1H; CH-11), 5,10 (m, 1H; CH-24), ja 5,13 (d, J = 8; CH-16) ppm, (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkki 6B

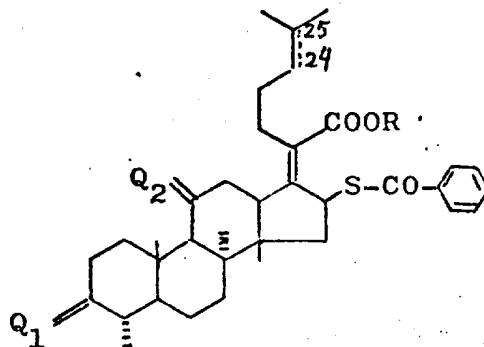
δ = 0,87 (d, J = 5,5, 6H; CH₃-26 ja CH₃-27), 0,90 (s. 3H; CH₃-18), 1,00 (d, J = 7, 3H; CH₃-30), 1,15 (s. 3H; CH₃-9), 1,30 (s. 3H; CH₃-32), 2,27 (s, 3H; SCOCH₃), 3-10 (m, 1H; CH₃-13), 4,39 (m, 1H; CH-11), 5,12 (m, 1H; CH-24), ja 5,14 (d, J = 8, 1H; CH-16) ppm (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkit 9-12

3-keto-16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappo, 11-keto-16-deasetoksi-16 β -(bentsoyylitio)fusidiinihappo ja niiden vastaavat 24,25-dihydrojohdannaiset.

A. Noudattamalla esimerkin 3A menetelmää ja käyttämällä siinä 3-keto-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon, 3-O-formyyli-11-keto-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydrojohdannaisten asetoksimetyyliesteriä 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 α -bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta ja kaliumtiobentsoaattia vastaavan tioasetatin sijasta saatiin taulukossa III esitetyt 16 β -bentsoyylitioesterit.

B. Käyttämällä taulukossa III esitettyjä 16 β -bentsoyylitioestereitä 3-O-formyyli-16-deasetoksi-16 β -asetyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta esimerkin 3B menetelmässä saatiin taulukossa III esitetyt 16 β -bentsoyylitiohapot.

Taulukko III:

Esimerkki	Saatu yhdiste				Sp. (°C)
	Q ₁	Q ₂	R	C-24,25 sidos	
9A	O	H, α-OH	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
10A	O	H, α-OH	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
11A	H, α-OCHO	O	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
12A	H, α-OCHO	O	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
9B	O	H, α-OH	H	kaksois	227-228
10B	O	H, α-OH	H	yksinkert.	198-199
11B	H, α-OH	O	H	kaksois	220-222
12B	H, α-OH	O	H	yksinkert.	216-218

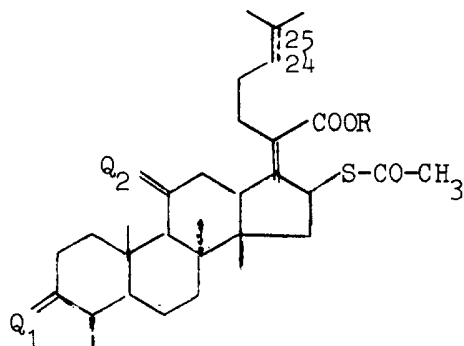
Esimerkit 13-16

3,11-diketo-16-deasetoksi-16β-(asetyyliitio)fusidiinihappo, 3-epi-16-deasetoksi-16β-(asetyyliitio)fusidiinihappo ja niiden vastaavat 24,25-dihydrojohdannaiset

A. Noudattamalla esimerkin 1 A menetelmää ja käyttämällä siinä 3,11-diketo-16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihapon, 3-epi-16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydrojohdannaisten asetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta saatiin taulukossa IV esitetyt yhdisteet.

B. Noudattamalla esimerkin 1 B menetelmää ja käyttämällä siinä

Taulukko IV:



Esimerkki	Saatu yhdiste				
	Q ₁	Q ₂	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
13A	0	0	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
14A	H,β-OH	H,α-OH	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	154-156
15A	0	0	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
16A	H,β-OH	H,α-OH	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	177-179
13B	0	0	H	kaksois	200-202
14B	H,β-OH	H,α-OH	H	kaksois	amorfinen ^{x)}
15B	0	0	H	yksinkert.	220-222
16B	H,β-OH	H,α-OH	H	yksinkert.	amorfinen ^{x)}

Esimerkki 14B

Esimerkki 16B

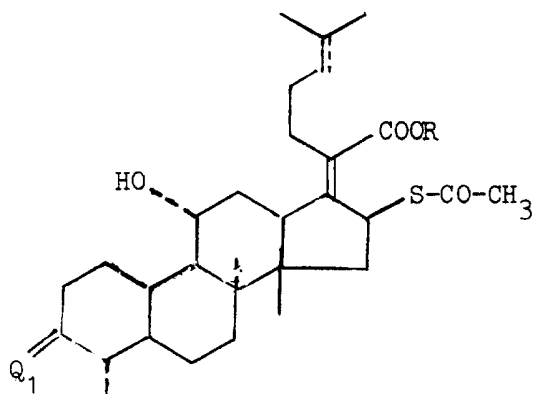
δ = 0,88 (d, J = 5,5, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 0,92 (s, 3H; CH_3 -18), 0,99 (s, 3H; CH_3 -9), 1,33 (s, 3H; CH_3 -32), 2,27 (s, 3H; SCOCH_3), 3,06 (bm, 2H; CH_2 ja CH -13), 4,32 (m, 1H; CH -11), ja 5,03 (d, J = 8, 1H; CH -16) ppm (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkit 17-20

16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)-fusidiinihapon, 3-epi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydrojohdannaisten 3-O-mesyylijohdannaiset

A. Noudattamalla esimerkin 1A menetelmää, mutta käyttämällä siinä 3-O-mesyyli-16-deasetoksi-16 β -bromifusidiinihapon, 3-epi-3-O-mesyyli-16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydrojohdannaisten asetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta ja lyhentämällä reaktioaikaa 20 tunnista 4-8 tuntiin, saatiin taulukossa V esitetyt 16 β -asetyyilitioesterit.

B. Käyttämällä taulukossa V lueteltuja 16 β -asetyyilitioestereitä 16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta esimerkin 1B menetelmässä saatiin taulukossa V esitetyt 16 β -asetyyilitiohapot.

Taulukko V:

Esimerkki	Saatu yhdiste			
	Q ₁	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
17A	H, α -OSO ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	106-108
18A	H, β -OSO ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
19A	H, α -OSO ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	110-112
20A	H, β -OSO ₂ CH ₃	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
17B	H, α -OSO ₂ CH ₃	H	kaksois	amorfinen ^{x)}
18B	H, β -OSO ₂ CH ₃	H	kaksois	153-154
19B	H, α -OSO ₂ CH ₃	H	yksinkert.	amorfinen ^{x)}
20B	H, β -OSO ₂ CH ₃	H	yksinkert.	150-151

x) NMR-spektrit (CDCl₃):

Esimerkki 17B

δ = 0,90 (s, 3H; CH₃-18), 0,97 (s, 3H; CH₃-9), 1,59 ja 1,66 (2 bs, 6H; CH₃-26 ja CH₃-27), 2,26 (s, 3H; SCOCH₃), 3,00 (s, 3H; OSO₂CH₃), 3,05 (m, 1H; CH-13), 4,33 (m, 1H; CH-11), 4,76 (m, 1H; CH-3), 5,10 (m, 1H, CH-24) ja 5,13 (d, J = 8, 1H; CH-16) ppm (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

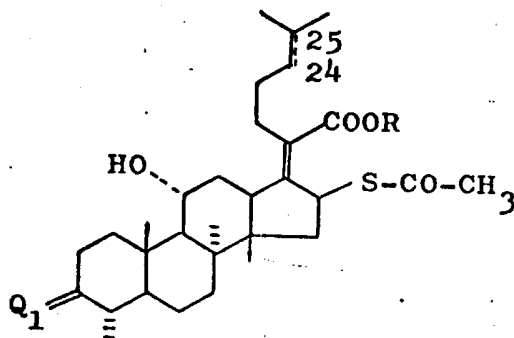
Esimerkki 19B

δ = 0,86 (d, J = 5,5, 6H; CH₃-26 ja CH₃-27), 0,90 (s, 3H; CH₃-18), 0,98 (s, 3H; CH₃-19), 2,27 (s, 3H; SCOCH₃), 3,00 (s, 3H; OSO₂CH₃), 3,06 (m, 1H; CH-13), 4,31 (m, 1H; CH-11), 4,78 (m, 1H; CH-3), ja 5,12 (d, J = 8, 1H; CH-16) ppm (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkki 21-243-deoksi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihapon ja sen 24,25-dihydroyhdisteen 3-bromijohdannaiset

A. Noudattamalla esimerkin 1 A menetelmää, mutta käyttämällä siinä 3-deoksi-16-deasetoksi-3 β ,16 β -dibromifusidiinihapon, 3-deoksi-16-deasetoksi-3 β ,16 β -dibromifusidiinihapon ja niiden vastaavien 24,25-dihydrojohdannaisten asetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta ja lyhentämällä reaktioaikaa 20 tunnista 4-8 tuntiin, saatiin taulukossa VI esitetyt 16 β -asetyyilitioesterit.

B. Käyttämällä taulukossa VI esitettyjä 16 β -asetyyilitioesteriä 16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta esimerkin 1 B menetelmässä saatiin taulukossa VI esitetyt 16 β -asetyyilitiohapot.

Taulukko VI:

Esi- merkki	Saatu yhdiste			
	Q ₁	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
21 A	H, β -Br	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
22 A	H, β -Br	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
23 A	H, α -Br	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
24 A	H, α -Br	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
21 B	H, β -Br	H	kaksois	183-184
22 B	H, β -Br	H	yksinkert.	179-180
23 B	H, α -Br	H	kaksois	172-174
24 B	H, α -Br	H	yksinkert.	189-191

Esimerkki 253-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)-fusidiinihappoA. 3-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio) fusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

N,N-dimetyyliformimidatibromidia valmistettiin lisäämällä tiipoit-
tain sekoitettuun natriumbromidin (5,14 g, 50 mmoolia) liuokseen dimetyy-
liformamidissa 0-5°C:ssa fenyyliklooriformiaattia (6,5 ml, 50 mmoolia).
Natriumkloridi saostui, ja saatua suspensiota sekoitettiin 0-5°C:ssa nel-
jä tuntia ja sitten huoneen lämpötilassa yön yli. Seos jäähdytettiin
0°C:seen, ja siihen lisättiin sekoittaen 16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)-
fusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä (6,07 g, 10 mmoolia). Sekoitettiin
0-5°C:ssa neljä tuntia, sitten seos sai olla huoneen lämpötilassa neljä
vuorokautta. Laimennettaessa reaktioseos metanolivesi-seoksella (1:1) (75 ml)
samalla sekoittaen siitä saostui öljymäinen tuote, joka pestiin useita
kertoja metanolivesi-seoksella (1:1) välillä dekantoiden. Lisäksi tuote
liuotettiin eetteriin, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä. Saatu amor-
finen jäännös puhdistettiin kuivalla piihappopylväskromatografialla (pet-
rolieetteri-etyyliasetatti 85-15), jolloin haluttu tuote saatiin värit-
tömänä vahtona.

B. 3-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio) fusidiinihappo

Yllä saadun esterin (2,67 g, 4 mmoolia) jääkylmään liuokseen me-
tanolissa (40 ml) lisättiin kaliumkarbonaattia (0,56 g, 4 mmoolia), ja
seosta sekoitettiin 0°C:ssa 20 minuuttia. Seokseen lisättiin eetteriä
(120 ml) ja vettä (80 ml), sitä sekoitettiin ja se tehtiin happameksi
laimealla kloorivetyhapolla, sitten orgaaninen faasi erotettiin. Vesifaa-
si uutettiin uudelleen eetterillä (40 ml), ja yhdistetyt orgaaniset faa-
sit pestiin vedellä (4 x 25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyh-
jössä. Saatu amorfinen jäännös kiteytettiin eetteripetrolieetteristä,
jolloin saatiin 3-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio) fusidiini-
happo, sp. 182-184°C.

Esimerkki 263-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappo

Noudattamalla esimerkin 25 menetelmää, mutta käyttämällä siinä 16-
deasetoksi-16 β -asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyli-
es-

teriä 16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta, saatiin 3-deoksi-3 β -bromi-16-deasetoksi-16 β -asetyyliitio-24,25-dihydrofusidiinihappo, sp. 178-180°C.

Esimerkki 27

3-deoksi-3 β -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappo

A. 3-deoksi-3 β -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

3-O-mesyli-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (2,32 g, 3,4 mmoolia) ja litiumatsidin (0,33 g, 6,8 mmoolia) liuosta dimetyyliformamidissa (20 ml) sekoitettiin huoneen lämpötilassa 48 tuntia. Seos laimennettiin eetterillä (80 ml), pestiin vedellä (4 x 20 ml), ja orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, jolloin haluttu tuote saatiin värittömänä vaahtona. IR-spektrissä (KBr) oli vahva huippu kohdassa $\gamma = 2\ 100\text{ cm}^{-1}$ (N_3).

B. 3-deoksi-3 β -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappo

Amorfisen 3-deoksi-3 β -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)-fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (2,14 g, n. 3,4 mmoolia) liuokseen metanolissa (34 ml) lisättiin 0°C:ssa kaliumkarbonaattia (0,94 g, 6,8 mmoolia) ja seosta sekoitettiin alhaisessa lämpötilassa 20 minuuttia. Seokseen lisättiin vettä (100 ml), ja se tehtiin happameksi 4-n kloorivetyhapolla, saatu öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 50 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin, ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu amorfinen jännös puhdistettiin kuivalla piihappogeelipylväskromatografiolla (eetteri-petrolieetteri-etikkahappo 50:50:0,5), jolloin haluttu tuote saatiin värittömänä vaahtona, joka kiteytyi di-isopropyyleetteristä, sp. 185-187°C.

Esimerkit 28-34

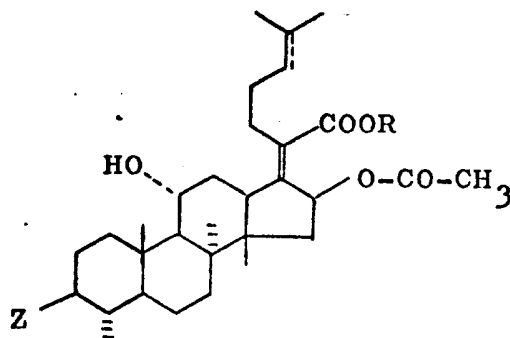
3-deoksi-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihapon ja vastavan 24,25-dihydroyhdisteen 3 β -substituoituja johdannaisia

A. Saattamalla 3-O-mesyli-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesteri tai sen 24,25-dihydrojohdannainen reagoimaan taulukossa VII esitetyn nukleofiilisen aineen kanssa ja käyttämällä esimerkin 27 A menetelmää saatiin taulukkoon VII kootut 3 β -substituoidut esterit.

B. Noudattamalla esimerkin 27 B menetelmää, mutta käyttämällä sii-

nä taulukossa VII esitetyjä estereitä 3-deoksi-3 β -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyliitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta, saatiin taulukossa VII esitetyt 3 β -substituoidut hapot.

Taulukko VII:



Esi- merkki	Nukleofiilinen aine	Saatu yhdiste			
		Z	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
28 A	Litiumatsidi	N ₃	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	105-107
29 A	Tetrabutyyliammoniumkloridi	Cl	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
30 A	Tetrabutyyliammoniumkloridi	Cl	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
31 A	Tetrabutyyliammoniumbromidi	Br	CH ₂ OCOCH ₃	kaksois	amorfinen
32 A	Tetrabutyyliammoniumbromidi	Br	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
33 A	Natriumjodidi	I	CH ₂ OCOCH ₃	yksinkert.	amorfinen
28 B		N ₃	H	yksinkert.	179-180
29 B		Cl	H	kaksois	186-187
30 B		Cl	H	yksinkert.	202-203
31 B		Br	H	kaksois	182-184
32 B		Br	H	yksinkert.	178-180
33 B		I	H	yksinkert.	180-181
34 B		NO ₂	H	yksinkert.	210-213

Esimerkki 353-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)fusidiinihappoA. 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

3-/ β -0-mesyyli-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä (1,50 g, 2,2 mmoolia) ja litiumatsidia (0,22 g, 4,4 mmoolia) liuotettiin dimetyyliformamidiin (15 ml), ja saatua liuosta sekoitettiin 50-55°C:ssa 48 tuntia. Liuos laimennettiin eetterillä (60 ml), ja seos pestiin vedellä (4 x 15 ml), saatu orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä. Saatu amorfinen jäänös puhdistettiin kuivalla piihappogeelipylväskromatografialla (petrolieetteri-etyyliasetatti 85:15), jolloin haluttu yhdiste saatiin värittömänä vaahtona. IR-spektrissä (KBr) oli vahva nauha kohdassa $\nu = 2\ 100\text{ cm}^{-1}$ (N_3).

B. 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)fusidiinihappo

Jääkylmään 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyylitio)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (0,44 g, 0,7 mmoolia) liuokseen metanolissa (0,19 g, 1,4 mmoolia) lisättiin kaliumkarbonaattia (0,19 g, 1,4 mmoolia), ja seosta sekoitettiin 0°C:ssa 20 minuuttia. Seokseen lisättiin vettä (35 ml) ja 2-n kloorivetyhappoa (0,8 ml), ja muodostunut öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 25 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote, joka kiteytettiin eetteripetrolieetteristä. NMR-spektrissä (CDCl_3) oli seuraavat signaalit: $\delta = 5,18$ (d, J=8, 1H; CH_2 -16), 5,10 (m, 1H; CH_2 -24), 4,35 (m, 1H; CH_2 -11), 3,70 (m, 1H; CH_2 -3), 3,15 (bm, 1H; CH_2 -13), 2,32 (s, 3H; COCH_3), 1,67 ja 1,60 (2 bs, 6H; CH_2 -26 ja CH_2 -27), 1,38 (s, 3H; CH_3 -32), 0,98 (s, 3H; CH_3 -9) ja 0,92 (s, 3H; CH_3 -18) ppm.

Sisäisenä vertailuaineena käytettiin tetrametyylisilaania.

Esimerkki 363-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoA. 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Käyttämällä esimerkin 35 A menetelmässä 3-epi-0-mesyyli-16-deasetoksi-16 β -asetyyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä

3-epi-O-mesylyli-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappoasetoksime-
tyyliesterin sijasta saatiin 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -asetyy-
litio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri, sp. 165-167°C.

B. 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -asetyyilitio-24,25-dihydro-
fusidiinihappo

Tämä yhdiste, sp. 163-165°C, saatiin noudattamalla esimerkin 35 B menetelmää, mutta käyttämällä 3-deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -ase-
tyylitio-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 3-deoksi-3 α -
atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappoasetoksimetyylieste-
rin sijasta.

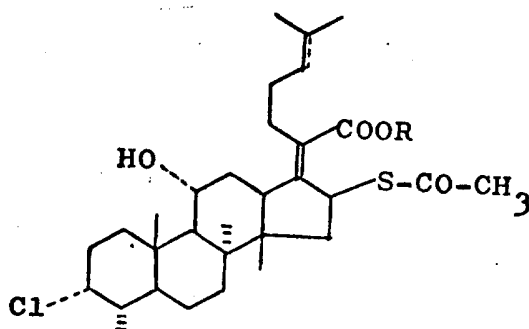
Esimerkit 37-38

3-deoksi-3 α -kloori-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappo
ja vastaava 24,25-dihydrojohdannainen

A. Noudattamalla esimerkkien 35 A ja 36 A menetelmiä, mutta käyt-
tämällä tetrabutyyliammoniumkloridia litiumatsidin sijasta, saatiin tau-
lukossa VIII esitetyt 3 α -klooriesterit.

B. Käyttämällä taulukossa VIII esitettyjä 3 α -klooriestereitä 3-
deoksi-3 α -atsido-16-deasetoksi-16 β -(asetyyilitio)fusidiinihappoasetoksime-
tyyliesterin sijasta esimerkin 35 B menetelmässä saatiin taulukossa VIII
esitetyt 3 α -kloorihapot.

Taulukko VIII:



Esimerkki	Saatu yhdiste		
	R	C-24,25 sidos	Sp. (°C)
37 A	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	kaksois	amorfinen
38 A	$\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	yksinkert.	amorfinen
37 B	H	kaksois	183-185
38 B	H	yksinkert.	211-212

Esimerkki 393-deoksi-3β-fluori-16-deasetoksi-16β-(asetyyliitio)fusidiinihappo

3-deoksi-3α-bromi-16-deasetoksi-16β-(asetyyliitio)fusidiinihappo-asetoksimetyyliesterin (0,68 g, 1 mmooli) liuokseen asetonitrilissä (10 ml) lisättiin hopeafluoridia (0,50 g, 4 mmoolia), ja saatua suspensiota sekoitettiin 20 tuntia pimeässä. Lisättiin etyyliasetaattia (20 ml), liukenematon aine suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Näin saatu amorfinen jäännös liuotettiin metanoliin (10 ml), liuokseen lisättiin kaliumkarbonaattia (0,28 g, 2 mmoolia), ja seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 20 minuuttia. Lisättiin vettä (30 ml), ja seos tehtiin happamaksi 1-n kloorivetyhapolla, saostunut öljymäinen sakka uutettiin eetterillä (2 x 20 ml). Yhdistetyt eetteriuutteet pestiin kahdesti vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjöissä. Saatu amorfinen tuote puhdistettiin kuivalla piihappogeelipylväskromatografialla (eetteri-petrolieetteri-etikkahappo 50:50:0,5), jolloin haluttu tuote saatiin vaahtona.

Esimerkki 40

3-β-O-tosyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

A. 3-epi-O-tosyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteri

Tämä yhdiste valmistettiin käyttämällä esimerkin 1 A menetelmässä 3-α-O-tosyyli-16-deasetoksi-16α-bromi-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta.

B. 3-epi-O-tosyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

Noudattamalla esimerkin 1 B menetelmää, mutta käyttämällä 3-epi-O-tosyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappoasetoksimetyyliesteriä 16-deasetoksi-16β-(asetyyli)fusidiinihappoasetoksimetyyliesterin sijasta, saatiin 3-epi-O-tosyyli-16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo, sp. 131-133°C.

Esimerkki 41

16-deasetoksi-16β-asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

A. 16-deasetoksi-16β-(asetyyli)fusidiinihappobentsyyliesteri

16-deasetoksi-16α-bromifusidiinihappobentsyyliesterin (2,51 g, 4 mmoolia) liuokseen dimetyyli-formamidissa (20 ml) lisättiin kaliumtioasetaatia (0,69 g, 6 mmoolia), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Sitten laimennettiin eetterillä (80 ml), seos pestiin vedellä (4 x 20 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin ja haihdutettiin alennetussa paineessa, jolloin haluttu yhdiste saatiin kellertävänä vahtona. NMR-spektrissä (CDCl_3) oli seuraavat signaalit: δ = 7,35 (s, 5H; arom. CH), 5,10 (m, 1H; CH-24), 5,03 (ABq, J=12, 2H; $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,02 (d, J=8; CH-16), 4,41 (m, 1H; CH-11), 3,71 (m, 1H; CH-3), 3,03 (bm, 1H; CH-13), 2,22 (s, 3H; COCH_3), 1,65 ja 1,53 (2 bs, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 1,37 (s, 3H; CH_3 -32), 0,97 (s, 3H; CH_3 -19), 0,90 (s, 3H; CH_3 -18), ja 0,89 (d, J=7, 3H; CH_3 -30) ppm.

Sisäisenä vertailuaineena käytettiin tetrametyylisilaania.

B. 16-deasetoksi-16 β -asetyyli-24,25-dihydrofusidiinihappo

Edellä valmistetun 16-deasetoksi-16 β -(asetyyli)fusidiinihappobentsyyliesterin (1,25 g, 2 mmoolia) liuokseen etanolissa (15 ml) lisättiin 10-%:ista palladium/hiilikatalyysaattoria (0,4 g), ja seosta ravisteltiin vetyatmosfäärissä. Vedyn sitoutumisen lakattua katalyysaattori suodatettiin ja pestiin etanolilla. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja haihdutettiin kuiviin tyhjössä, ja jäänös kiteytettiin eetteri-di-isopropyyleetteristä, jolloin saatiin haluttu yhdiste, sp. 191-193°C.

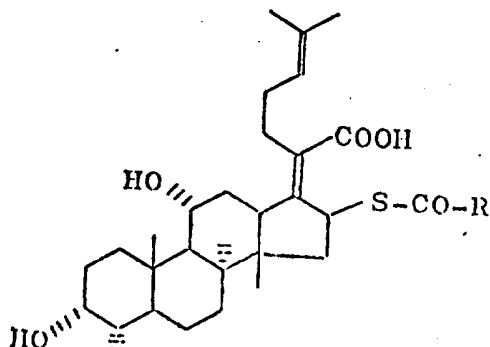
Esimerkit 42 ja 43

Muita 16-deasetoksi-16 β -(asetyyli)fusidiinihappoja

Yleinen menetelmä: 16-deasetoksi-16 α -bromifusidiinihappoasetoksimetyyliesterin (2,44 g, 4 mmoolia) liuokseen dimetyyliformamidissa (25 ml) lisättiin vastaavan tiolikarboksyylihapon natrium- tai kaliumsuolaa (6 mmoolia, ks. taulukko IX), ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Sitten laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), ja seos pestiin vedellä (4 x 25 ml), kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä. Saatu jäänös liuotettiin metanoliin (40 ml), liuokseen lisättiin kaliumkarbonaattia (1,12 g, 8 mmoolia), ja seosta sekoitettiin 0-5°C:ssa 20 minuuttia. Reaktioseokseen lisättiin vettä (120 ml), se tehtiin happameksi laimealla kloorivetyhapolla, ja saatu öljymäinen sakka uutettiin etyyliasetaatilla (2 x 50 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä neutraaliksi, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin haluttu tuote.

Yllä olevalla menetelmällä valmistettiin taulukossa IX esitetyt 16-deasetoksi-16 β -(asetyyli)fusidiinihapot.

Taulukko IX:



Esimerkki	Tiolikarboksyylihappo	Saatu yhdiste
		R
42	Tiopropionihappo	CH_2CH_3
43	Tiovoihappo	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

Yhdisteiden NMR-spektrit (CDCl_3):

Esimerkki 42

$\delta = 0,98$ (bm, 9H; CH_3 -18, CH_3 -9, ja CH_3 -30), 1,37 (s, 3H; CH_3 -32), 1,08 (t, $J = 7$, 3H; $\text{SCOCH}_2\text{CH}_3$), 1,60 ja 1,68 (2 bs, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 3,10 (m, 1H; CH -13), 3,79 (m, 1H; CH -3), 4,35 (m, 1H; CH -11), 5,12 (m, 1H; CH -24), ja 5,10 (d, $J = 7$, 1H; CH -16) ppm (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkki 43

$\delta = 0,95$ (bm, 9H; CH_3 -18, CH_3 -9, ja CH_3 -30), 1,11 (bt, 3H; $\text{SCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,39 (s, 3H; CH_3 -32), 1,61 ja 1,69 (2 bs, 6H; CH_3 -26 ja CH_3 -27), 3,10 (m, 1H; CH -13), 3,75 (m, 1H; CH -3), 4,34 (m, 1H; CH -11), 5,09 (m, 1H; CH -24), ja 5,10 (m, 1H; CH -16) ppm, (tetrametyylisilaania käytettiin referenssiaineena).

Esimerkit 44-51

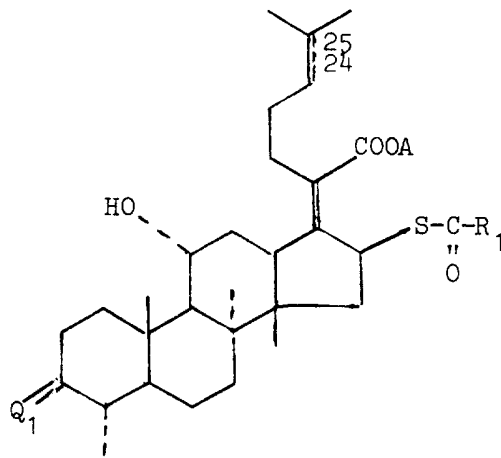
Kaavan I mukaisten 16-deasetoksi-16-~~A~~-asyylitiohappojen kalium- ja natrium-suoloja

Esimerkeissä 1-6 ja 16 kuvattujen yhdisteiden kiteiset kalium- ja/tai natriumsuolat valmistettiin seuraavalla menetelmällä: vastaavan hapon (10 mmoolia) liuokseen sopivassa liuottimessa (50-100 ml) lisättiin 1-n kalium- tai natrium-2-etyyliheksanoaatin liuosta samassa liuottimessa (15 ml), jolloin lähes välittömästi alkoi saostua kiteinen tuote. Seosta pidettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia, kiteet suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin halutun yhdisteen puhdas kalium- tai natriumsuola.

Tällä menetelmällä valmistetut suolat on koottu taulukkoon X. Näiden yhdisteiden mikroanalyysi, IR- ja NMR-spektrit vastasivat niiden rakennetta.

NMR-spektriarvot on koottu taulukkoon X:

Taulukko X:



Esimerkki	Saatu yhdiste				Käytetty liuotin	Esimerkki, jossa happo on kuvattu
	Q ₁	R ₁	A	C-24,25 sidos		
44	H, α -OH	CH ₃	K	kaksois	asetoni	1
45	H, α -OH	C ₆ H ₅	Na	kaksois	eetteri	2
46	H, α -OH	CH ₃	K	yksinkert.	asetoni	3
47	H, α -OH	C ₆ H ₅	Na	yksinkert.	eetteri	4
48	H, α -OH	C ₆ H ₅	K	yksinkert.	etyyliasetaat- ti	4
49	O	CH ₃	K	kaksois	asetoni	5
50	O	CH ₃	K	yksinkert.	asetoni	6
51	H, β -OH	CH ₃	K	yksinkert.	asetoni	16

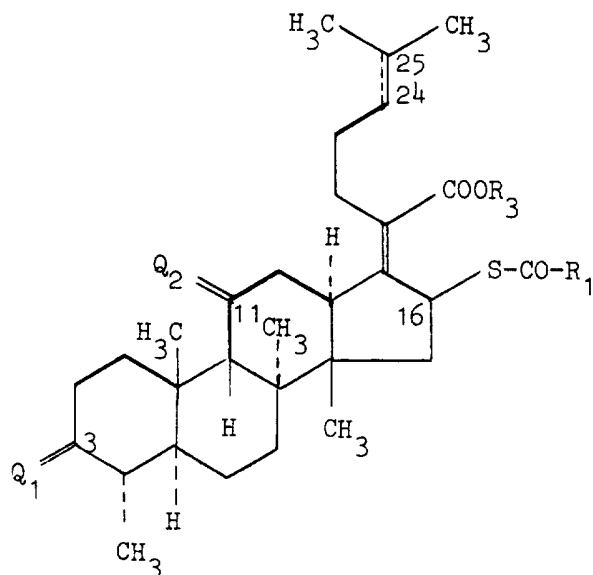
Taulukko XI

Esimerkkien 44-51 muuttavasti valmistettujen suolojen $^1\text{H-NMR}$ -spektrit (CD_3OD)(kemiallinen siirtymä δ/ppm , tetrametyylisilaani referenssiaineena)

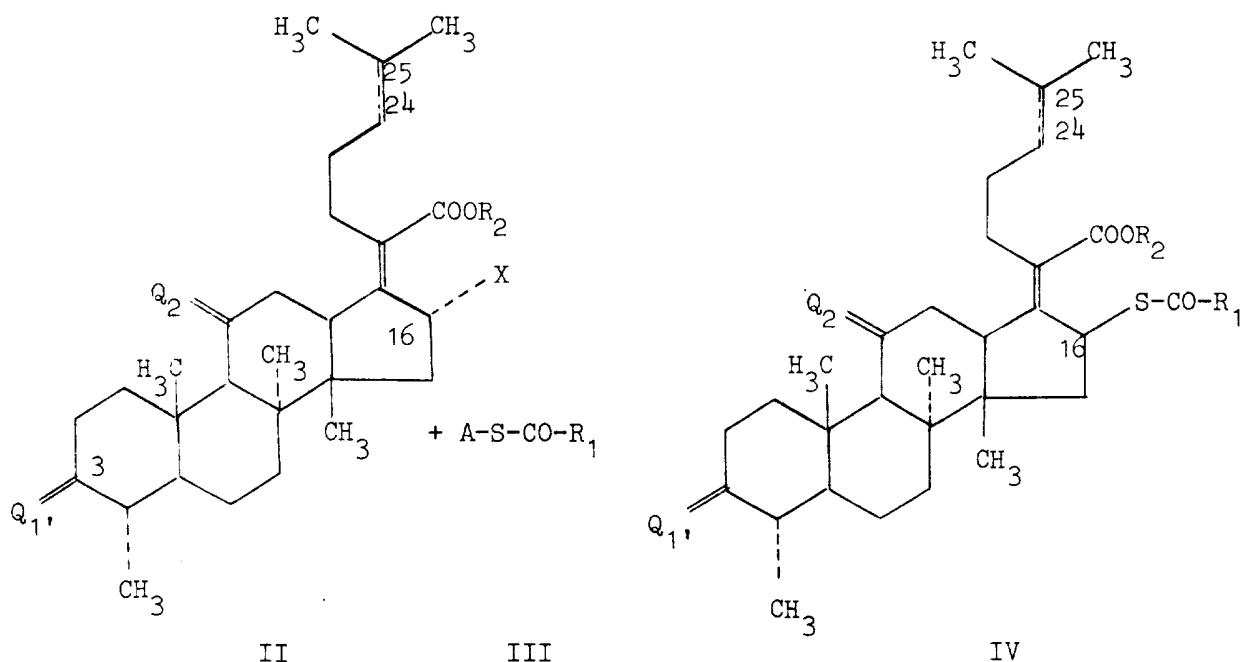
Esim. n:o $^1\text{H:n}$ pakka	44	45	46	47	48	49	50	51
CH_3 -30	0.90, d, J=6.5Hz, 3H	0.90, d, J=6.5Hz, 3H				0.99, d, H=6.5Hz, 3H		0.93, d, J=6.5Hz, 3H
CH_3 -18	0.93, s, 3H	0.97, s, 3H	0.91, s, 3H	0.93, s, 3H	0.94, s, 3H	0.97, s, 3H	0.98, s, 3H	0.92, s, 3H
CH_3 -19	1.00, s, 3H	0.97, s, 3H	0.99, s, 3H	1.01, s, 3H	1.03, s, 3H	1.18, s, 3H	1.20, s, 3H	1.02, s, 3H
CH_3 -32	1.39, s, 3H	1.38, s, 3H	1.38, s, 3H	1.40, s, 3H	1.43, s, 3H	1.32, s, 3H	1.33, s, 3H	1.35, s, 3H
CH_3 -26	1.62, bs, 3H	1.59, bs, 3H		0.87, d, J=5.5Hz, 6H	0.90, d, J=5.5Hz, 6H	1.61, bs, 3H	0.87, d, J=5.5Hz, 6H	0.88, d, J=5.5Hz, 6H
CH_3 -27	1.67, bs, 3H	1.67, bs, 3H	0.87, d, J=5.5Hz, 6H			1.67, bs, 3H		
CH -13	3.12, m, 1H	3.08, m, 1H	3.10, m, 1H	3.10, m, 1H	3.12, m, 1H	3.10, m, 1H	3.10, m, 1H	3.10, m, 1H
CH -3	3.67, m, 1H	3.73, m, 1H	3.68, m, 1H	3.72, m, 1H	3.73, m, 1H			~ 3.05 , b, 1H
CH -11	4.30, m, 1H	4.30, m, 1H	4.28, m, 1H	4.33, m, 1H	4.37, m, 1H	4.30, m, 1H	4.33, m, 1H	4.33, m, 1H
CH -16	5.03, d, J=8Hz, 1H	5.27, d, J=8.5Hz, 1H	4.99, d, J=8Hz, 1H	5.28, d, J=8.5Hz, 1H	5.26, d, J=9Hz, 1H	4.98, d, J=8Hz, 1H	5.01, d, J=8Hz, 1H	5.00, d, J=8Hz, 1H
CH -24	5.10, m, 1H	5.06, m, 1H				5.13, m, 1H		
Muu	2.24, s, 3H (16 β - -SCOC CH_3)	7.30-8.00, m, 5H (16 β - -SCOC CH_3)	2.24, s, 3H (16 β - -SCOC CH_3)	7.35-8.15, m, 5H (16 β - -SCOC CH_3)	7.30-8.20, m, 5H (16 β - -SCOC CH_3)	2.25, s, 3H (16 β - -SCOC CH_3)	2.23, s, 3H (16 β - -SCOC CH_3)	2.24, s, 3H (16 β - -SCOC CH_3)

Patenttivaatimus:

Menetelmä terapeuttisesti käytettävien 16-deasetoksi-16/ β -asytylitiofusiidiinihappojohdannaisien valmistamiseksi, joiden kaava on



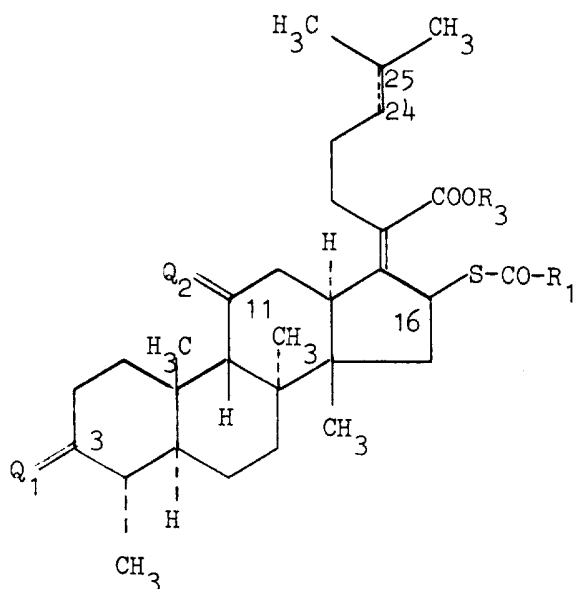
jossa katkoviiva C-24:n ja C-25:n välillä osoittaa, että nämä hiiliatomit ovat liittyneet toisiinsa joko kaksoissidoksella tai yksinkertaisella sidoksella, ja jossa Q_1 on happi tai ryhmä $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ Z \end{matrix}$ tai $\begin{matrix} Z \\ \diagup \\ H \end{matrix}$, joissa Z on hydroksi, halogeeni, metyyliisulfonyylioksi, tolyyliisulfonyylioksi tai atsido, Q_2 on happi tai ryhmä $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ HO \end{matrix}$, ja R_1 on suora tai haarautunut, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai fenyyli, ja R_3 on vety tai $C_1 \dots C_6$ -alkanoyylioksi- $C_1 \dots C_3$ -alkyyli, sekä näiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n - n e t t u siitä, että yleisen kaavan II mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin C-16-hiilessä samalla tapahtuu konfiguraation inversio, ja saadaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste:



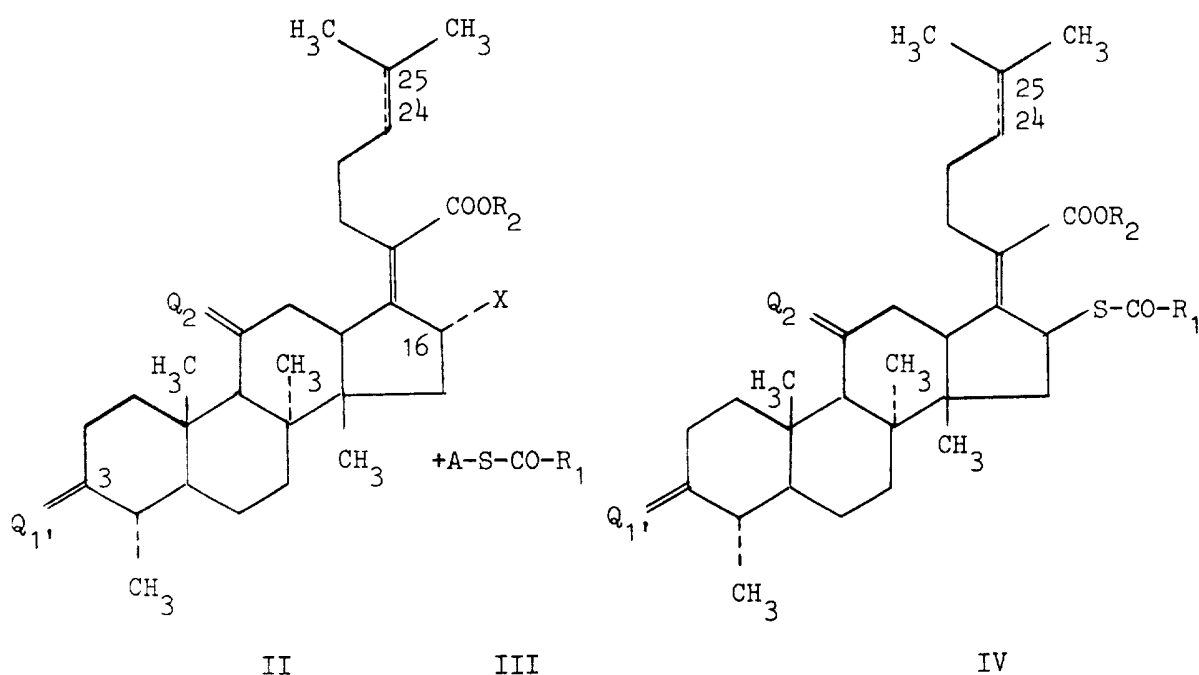
joissa kaavoissa Q_1 , on happi tai ryhmä $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}' \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{Z}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$, joissa Z' on hydroksi, formyyliseksi, alkyyliisulfonyyliksi, tolyyliisulfonyyliksi, kloori, bromi tai jodi, ja Q_2 , R_1 ja katkoviiva C-24:n ja C-25:n välillä merkitsevät samaa kuin edellä, ja A on vety tai kationi, X on kloori, bromi tai jodi, ja R_2 on $C_1 \dots C_6$ -alkanoyylioksi- $C_1 \dots C_3$ -alkyyli tai bentsooylioksimetyyli, bentsyyli tai metyyli- tai nitroryhmällä substituoitu bentsyyli, jonka jälkeen tarvittaessa kaavan IV mukainen yhdiste muutetaan kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi hydrolysoimalla, alkoholysoimalla tai hydraamalla, tai sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q_1 ja/tai Q_2 merkitsevät ryhmää $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{HO} \end{array}$, hapetetaan, tai sellainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa Q_1 on $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}'' \end{array}$ tai $\begin{array}{c} \text{Z}'' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$, jossa Z'' on hydroksi, metyyli tai tolyyliisulfonyyliksi, muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla sellaiseksi kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa Z merkitsee halogeenia tai atsidia, tai kaavan I mukainen yhdiste, jossa C-24:n ja C-25:n välillä on kaksoissidos, pelkistetään, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 16-deacetoxi-16 β -acyltiofusidinsyrederivat med formeln



vari den streckade linjen mellan C-24 och C-25 visar att dessa kolatomer är förenade antingen genom en dubbelbindning eller en enkelbindning, och vari Q_1 är syre eller gruppen $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ Z \end{matrix}$ eller $\begin{matrix} Z \\ \diagup \\ H \end{matrix}$, i vilka Z är hydroxi, halogen, metylsulfonyloxi, tolylsulfonyloxi eller azido, Q_2 är syre eller gruppen $\begin{matrix} H \\ \diagup \\ HO \end{matrix}$, och R_1 är en rak eller förgrenad alkyl med 1-3 kolatomer, eller fenyl, och R_3 är väte eller $C_1 \dots C_6$ -alkanoyloxi- $C_1 \dots C_3$ -alkyl, samt dessa föreningars farmaceutiskt godtagbara salter, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den allmänna formeln II omsättes med en förening med den allmänna formeln III, varvid samtidigt sker inversion av konfigurationen vid C-16-kolet, och en förening med den allmänna formeln IV erhålles:



i vilka formler Q_1 , är syre eller gruppen $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}' \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{Z}' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$, i vilka Z' är hydroxi, formyloxi, alkylsulfonyloxi, tolylsulfonyloxi, klor, brom eller jod, och Q_2 , R_1 och den streckade linjen mellan C-24 och C-25 har ovan angivna betydelse, och A är väte eller en katjon, X är klor, brom eller jod, och R_2 är $C_1 \dots C_6$ -alkanoyloxi- $C_1 \dots C_3$ -alkyl eller bensoyloximetyl, bensyl eller en med en metyl- eller en nitrogrupp substituerad bensyl, varefter om så krävs en förening med formeln IV omvandlas till en förening med formeln I genom att hydrolysera, alkoholysera eller hydrera, eller en sådan förening med formeln I, vari Q_1 och /eller Q_2 betecknar gruppen $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{HO} \end{array}$, oxideras, eller en sådan förening med formeln I, där Q_1 är $\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagup \\ \text{Z}'' \end{array}$ eller $\begin{array}{c} \text{Z}'' \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$, vari Z'' är hydroxi, metyl eller tolylsulfonyloxi, omvandlas på ett i och för sig känt sätt till föreningen med formeln I, vari Z betecknar halogen eller azid, eller en förening med formeln I, i vilken mellan C-24 och C-25 finns en dubbelbindning, reduceras, varvid erhålles föreningen med formeln I eller ett av dess farmakologiskt godtagbara salter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 752548 (C 07 J 9/00), 763473 (C 07 J 13/00).
 Patenttjulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 55 852 (C 07 J 13/00).