



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329456**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07K 5/078 (2006.01)

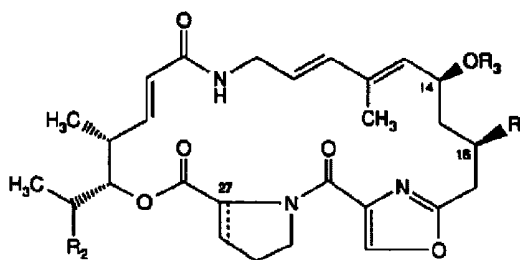
A61K 38/05 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

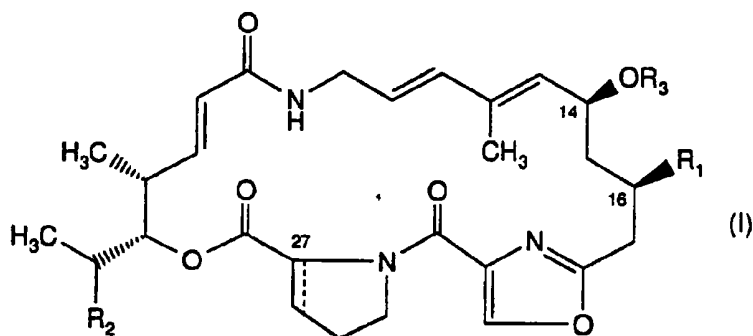
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20016247	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.06.29 PCT/FR2000/01818
(22)	Inng.dag	2001.12.19	(85)	Videreføringsdag	2001.12.19
(24)	Løpedag	2000.06.29	(30)	Prioritet	1999.06.30, FR, 9908375
(41)	Alm.tilgj	2002.02.08			
(45)	Meddelt	2010.10.25			
(73)	Innehaver	Novexel, 102, Route de Noisy, FR-93230 ROMAINVILLE, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Serge Grisoni, 17, rue Babeuf, F-94600 Choisy-le-Roi, FR-, Frankrike			
		Eric Bacqué, Morsang-sur-Orge, FR-, Frankrike			
		Jean-Claude Barriere, Bures-sur-Yvette, FR-, Frankrike			
		Jean Bouquerel, 40, rue de l'Emancipation, FR-93700 DRANCY, Frankrike			
		Baptiste Ronan, 15, Allée des Noisetiers, FR-92140 CLAMART, Frankrike			
		Yves Ribeill, Raleigh, NC, US-, USA			
		Pascal Desmazeau, Tigery, FR-, Frankrike			
		Jean-Pierre Leconte, 17, avenue Galliéni, FR-91800 BRUNOY, Frankrike			
		Daniel Achard, 26, rue Adrien Tessier, F-94320 Thiais, FR-, Frankrike			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Streptograminderivater, deres fremstilling samt preparater inneholdende derivatene			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9905165 A1			
(57)	Sammendrag				

Derivater fra gruppe A av streptograminer med den generelle formel (I): der - R₁ betyr et halogenatom eller en azido- eller tiocyanatoest, - R₂ betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylrest, - R₃ betyr et hydrogenatom eller resten av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, arali- fatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalfatisk eventuelt substituert esterrest, og - bindingen $\equiv$ betyr en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding, samt deres salter i den grad de eksisterer.



Foreliggende oppfinnelse angår derivater fra gruppe A av streptogramer med den generelle formel:



samt deres salter, som oppviser en spesielt interessant antibakteriell aktivitet.

5

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av derivatene samt et farmasøytisk preparat inneholdende disse.

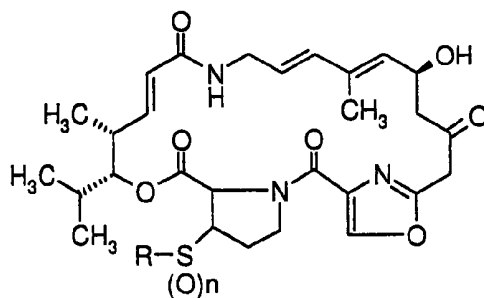
Blant de kjente streptogramer er pristinamycin (RP 7293), et antibakterium av naturlig opprinnelse, fremstilt av *Streptomyces pristinaespiralis*, isolert for første gang i 1955. Pristinamycin som er kommersialisert under betegnelsen Pyostacine® består hovedsakelig av pristinamycin IIA forbundet med pristinamycin IA.

Et annet antibakterium fra klassen streptogramer: viriginiamycin, er isolert fra *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [”Antibiotics and Chemotherapy”, 5, 632 (1955)]. Viriginiamycin (Staphylomycine®) består hovedsakelig av faktor M₁ (VM1) forbundet med faktor S (VS).

Hemisyntetiske derivater av streptogramer med strukturen:

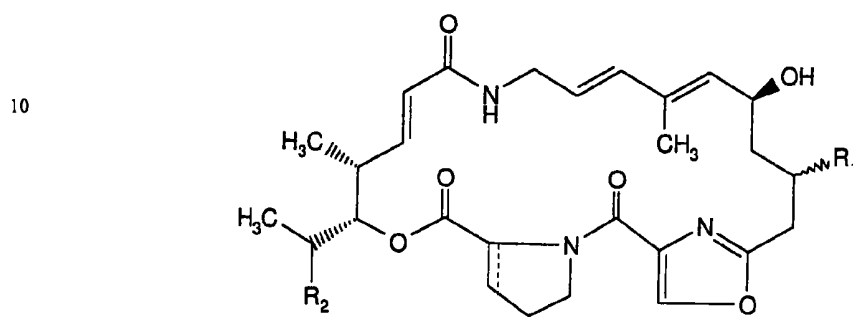
20

25



der n er 0 til 2, er beskrevet i EP 135410 og EP 191662. Forbundet med en hemisyntetisk komponent fra gruppe B av streptograminene, manifesterer denne en synergi i virkningen og kan benyttes ad injiserbar vei.

- 5 I WO 99/05165 er det beskrevet derivater fra gruppe A av streptograminer med den generelle formel:

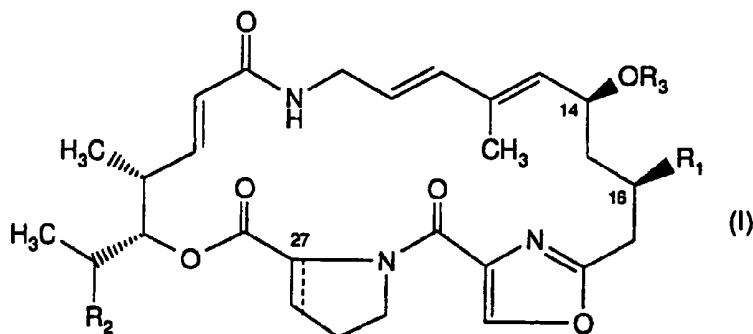


der R_1 er en rest $-NR'R''$ eller $-NR'OR'''$, R_2 er hydrogen, metyl eller etyl, og bindingen $---$ er en enkelt- eller dobbeltbinding, som antimikrobielle midler.

- 20 Imidlertid når disse derivater ikke spesielt høye aktivitetsnivåer og har heller ikke angitt et så bredt spektrum som ønskelig.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer følgende derivater fra gruppe A av streptograminene kjennetegnet ved den generelle formel:

25



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 rest av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalifatisk ester, som kan være substituert, og
- bindingen --- betyr en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding,

5 samt deres salter i den grad de eksisterer,

hvor resten R_3 av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalifatisk ester som kan være substituert, er en rest

$R'_3\text{-CO-}$, der R'_3 betyr fenyl eller fenylalkyl som eventuelt er substituert på fenylresten
 10 [med en eller flere rester valgt blant alkyl, som eventuelt bærer en rest $NR'R''$, der restene R' og R'' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer eller alkylrester som sammen med nitrogenomet hvor til de er bundet kan danne en mettet eller umettet heterocyklylrest med 3 til 8 kjedeled, eventuelt omfattende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet nevnte heterocykel selv kan
 15 være substituert med en eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkyloksyalkyl, alkyloksykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, mettet eller umettet med 3 til 8 kjedeled, eller $\text{-CH}_2\text{-CO-NR'R''}$), eller R' og/eller R'' kan være hydroksyalkyl, fenyl, heterocyklyl, mettet eller umettet med 3 til 8 kjedeled, -CO-NR'R'' der $NR'R''$ er som definert ovenfor, eller alkyl eller acyl substituert med $NR'R''$ som definert
 20 ovenfor], eller også kan R'_3 være valgt blant fenyl- eller fenylalkylrester substituert på fenylresten på en eller flere rester [valgt blant alkyl, som kan være substituert med en alkyloksy- eller alkyltiorest som eventuelt selv bærer en karboksyrest eller en rest $NR'R''$ som definert ovenfor eller valgt blant alkyl som kan være substituert med $NR'R''$ som definert ovenfor], eller R'_3 kan være valgt blant alkyl eller cykloalkyl,
 25 eventuelt substituert [med karboksy, karboksyalkyldisulfanyl eller med en rest $NR'R''$, $\text{-CH}_2\text{-NR'R''}$, -CO-NR'R'' , eller med alkyloksykarbonyl, alkyloksy eller alkylidisulfanyl som eventuelt er substituert med $NR'R''$ eller -CO-NR'R'' , der $NR'R''$ er som angitt ovenfor], eller også kan R'_3 være valgt blant mettede eller umettede heterocyklylrester med 3 til 8 kjedeled, eventuelt substituert [med alkyl eller acyl som selv eventuelt er
 30 substituert med $NR'R''$],

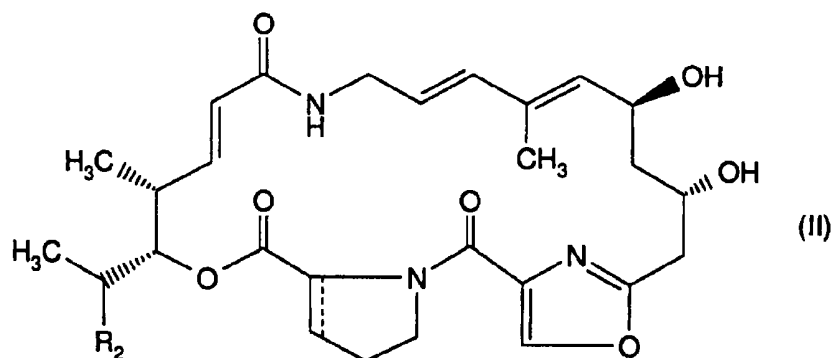
hvor

alkyl- eller acylrestene eller -delene er, hvis ikke annet er sagt, rette eller forgrenede og inneholder 1 til 12 karbonatomer,

35 heterocyklylrester velges blant pyrrolidinyl, pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, pyrizanyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolidinyl,

aryl velges blant fenyl som eventuelt er substituert med alkyl, alkyloksi, halogen eller med en rest $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHalkyl}$ eller $-(\text{CH}_2)_n-\text{N(alkyl)}_2$.

- Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for fremstilling av et derivat fra gruppe
 5 A av streptograminene som omtalt ovenfor, kjennetegnet ved at man halogenerer, at man transformerer til azid eller at man transformerer til tiocyanat, et derivat av streptogramin med den generelle formel:



10 der:

- R_2 er som definert ovenfor, bindingen $---$ betyr en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding, og der hydroksyfunksjonen i 14-posisjon er beskyttet på forhånd, så eliminerer den beskyttende rest og eventuelt, for å oppnå et derivat av streptogramin fra gruppe A i henhold til krav 1 eller 2, der R_3 er forskjellig fra et hydrogenatom, innfører
 15 den alifatiske, cykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterocykliske eller heterocyklylalifatiske esterrest som kan være substituert (R_3) og eventuelt omdanner det til et salt hvis et slikt eksisterer.

- Halogeneringsreaksjonene, transformering til azid eller transformering til tiocyanat, kan
 20 gjennomføres i nærvær av et aminosvoveltrifluorid (for eksempel dietylaminosvoveltrifluorid, bis-(2-metoksyetyl)aminosvoveltrifluorid (Deoxofluor®, eller morfolinosvoveltrifluorid) eller alternativt i nærvær av svoveltetrafluorid, ved hjelp av en reaktant som et halogenid, nitrid eller tiocyanat av tetraalkylammonium, trialkylbenzylammonium eller trialkylfenylammonium, eller ved hjelp av et halogenid, nitrid eller et
 25 tiocyanat av et alkalimetall, eventuelt under tilsetning av en kroneeter. Fluoreringsreaksjonene kan likeledes gjennomføres ved innvirkning av et fluoreringsmiddel som et svovelfluorid [for eksempel morfolinosvoveltrifluorid eller svoveltetrafluorid ("J. Org. Chem.", 40, 3808 (1975)), dietylaminosvoveltrifluorid ("Tetrahedron", 44, 2875 (1988)), bis-(2-metoksyetyl)aminosvoveltrifluorid (Deoxofluor®)]. Alternativt kan fluorerings-

reaksjonene også gjennomføres ved hjelp av et fluoreringsmiddel som heksafluorpropyldietylamin (JP 2 039 546) eller N-(2-klor-1,1,2-trifluoretyl)dietylamin.

- Når man benytter et halogenid, nitrid eller et tiocyanat av tetraalkylammonium, kan dette som eksempel velges blant halogenider, nitrider eller tiocyanater av tetrametyl-
 ammonium, tetraetylammmonium, tetrapropylammonium, tetrabutylammonium (for
 eksempel tetra-n-butylammonium), tetrapentylammonium, tetracykloheksylammonium,
 trietylmetylammonium eller tributylmetylammonium, eller trimetylpropylammonium.
- Man arbeider i et organisk oppløsningsmiddel, for eksempel et klorert oppløsnings-
 middel som diklormetan, diklorethan eller kloroform, eller i en eter som for eksempel
 tetrahydrofuran, ved en temperatur mellom -78°C og $+40^{\circ}\text{C}$ (fortrinnsvis mellom 0 og
 $+30^{\circ}\text{C}$). Det er fordelaktig å arbeide under argon eller under nitrogen. Det skal være
 klart at anvendelsen av hydroksyderivatet med 16S-konfigurasjon fører til et derivat
 med konfigurasjonen 16R.

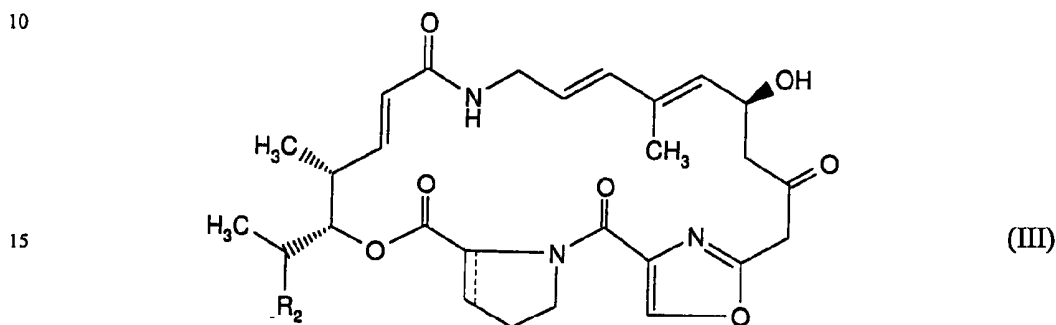
Beskyttelse og debeskyttelse av hydroksyresten i 14-posisjon skjer i henhold til vanlige
 metoder som ikke påvirker resten av molekylet, særlig ved anvendelse av de metoder
 som er beskrevet av T.W. Greene og P.G.M. Wuts i "Protective Groups in Organic
 Synthesis" (2. utg.), A. Wiley – Interscience Publication (1991) eller av McOmie i
 "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973). For eksempel arbeider
 man ved beskyttelse med en trialkylsilyl-, alkylidifenylsilyl (for eksempel t-butyldifenyl-
 silyl og t-butyldimetylsilyl) eller allylrest som bringes på plass og fjernes som beskrevet
 nedenfor i eksemplene.

- Eventuelt, når man ønsker å fremstille en forbindelse med den generelle formel (I) der
 R_3 er en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller heterocyklyl-
 alifatisk rest som kan være substituert, gjennomføres den etterfølgende forestrings-
 reaksjon i henhold til vanlige metoder som ikke endrer resten av molekylet. Mer spesielt
 kan forestringen gjennomføres ved omsetning med syre eller et reaktivt syrederivat (for
 eksempel syreklorid, en reaktiv ester eller et anhydrid), eventuelt i nærvær av et
 koblingsmiddel som et karbodiimid, for eksempel dicykloheksylkarbodiimid, og et
 tertiært amin (for eksempel trialkylamin som trietylamin eller diisopropyletylamin, eller
 pyridin eller et derivat derav) og eventuelt en katalysator som 4-N-dimetylamino-
 pyridin, 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 oppløsningsmiddel som diklormetan, diklorethan eller kloroform, eller en eter

som tetrahydrofuran, dioksan eller dimetoksyetan. Det skal være klart at funksjoner som kan interferere med reaksjonen på forhånd beskyttes og så settes fri etter reaksjonen.

Syren eller det reaktive syrederivat som anvendes, fremstilles som beskrevet nedenfor i eksemplene eller i analogi med de beskrevne metoder.

Det dihydroksylerte derivat av streptogramin av gruppe A med den generelle formel (II) kan oppnås ved selektiv reduksjon av forbindelsen av det naturlige pristinamycin med den generelle formel:



der R_2 er som definert ovenfor og bindingen --- representerer en enkeltbinding (stereo-
20 kjemi 27R) eller dobbeltbinding, fulgt av separering av den epimere form 16S.

Reduksjonen skjer fortrinnsvis i nærvær av et reduksjonsmiddel, for eksempel et alkali-
metallborhydrid som natriumborhydrid eller natriumtriacetoksyborhydrid, i et organisk
oppløsningsmiddel valgt blant klorerte oppløsningsmidler som diklormetan, diklorethan
25 eller kloroform, tetrahydrofuran, eddiksyre eller alkoholer som metanol, etanol eller
2-propanol, ved en temperatur mellom -78°C og $+40^{\circ}\text{C}$.

Separeringen av den epimere 16R-form og den epimere 16S-form skjer i henhold til
vanlige metoder; for eksempel kan separeringen av de epimere former gjennomføres
30 ved kromatografi, flashkromatografi, HPLC, på eventuelt kirale faser, eller sentrifuge-
fordelingskromatografi, CPC, fra blandingen av epimerene 16R og 16S, eller sepa-
reringen kan skje ved krystallisering.

Særlig kan (16S)-16-hydrokso-pristinamycin IIA fremstilles i henhold til F. Le Goffic et
35 al. i "Eur. J. Med. - Chimica Therapeutica", januar-februar, 16(1), 69-72 (1981).

Pristinamycinderivatene med den generelle formel (III) tilsvarer respektivt pristinamycin IIA (PIIA), pristinamycin IIB (PIIB), pristinamycin IIC (PIIC), pristinamycin IID (PIID), pristinamycin IIF (PIIF) og pristinamycin IIG (PIIG) som er kjente forbindelser av det naturlige pristinamycin. Forbindelsene PIIF og PIIG er beskrevet i EP 614910.

5

Pristinamycin IIC (PIIC) og pristinamycin IID (PIID) kan oppnås som beskrevet av J.C. Barrière et al. i "Expert. Opin. Invest. Drugs", 3(2), 115-31 (1994).

10 Fremstillingen og separeringen av de forskjellige naturlige streptograminer av gruppe A [streptograminer med den generelle formel (III)] gjennomføres ved fermentering og isolering av bestanddelene fra fermenteringsbuljongen i henhold til, eller i analogi med, den metode som er beskrevet av J. Preud'homme et al. i "Bull. Soc. Chim. Fr.", vol. 2, 585 (1968) eller i EP614910. Alternativt kan fremstillingen av de naturlige komponenter i gruppe A gjennomføres ved spesifikk fermentering som beskrevet i FR 2
15 689 518.

Streptograminderivatene med den generelle formel (I) kan eventuelt renses i henhold til fysiske metoder som krystallisering, kromatografi eller CPC.

20 Visse av streptograminderivatene med den generelle formel (I) kan omdannes til syreaddisjonssalter med syrer på i og for seg kjent måte. Det skal være klart at disse salter i den grad de eksisterer også ligger innenfor rammen av foreliggende oppfinnelse.

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

30

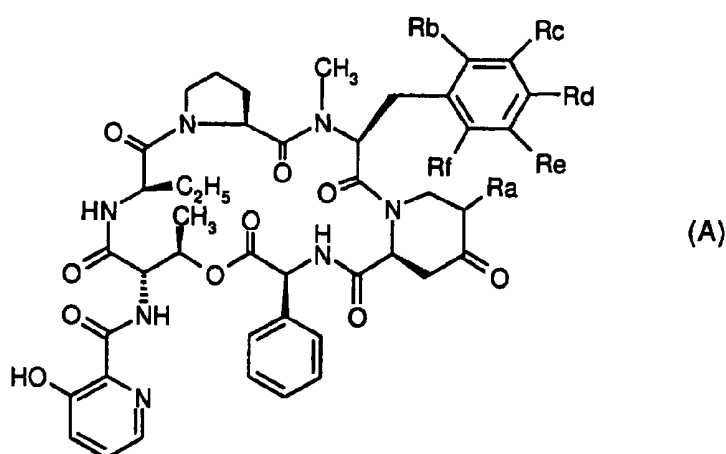
Streptograminderivatene ifølge oppfinnelsen oppviser antibakterielle egenskaper og synergistiske egenskaper når det gjelder antibakteriell aktivitet for derivatene av streptogramin av gruppe B. De er spesielt interessante på grunn av deres kraftige aktivitet alene eller i assosiasjoner.

35

Oppfinnelsen omfatter følgelig videre et farmasøytisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter et streptograminderivat fra gruppe A som omtalt ovenfor i ren form eller i form

av en assosiasjon med minst et streptograminderivat fra gruppe B, eventuelt i form av salt, og/eller i form av en assosiasjon med et eller flere fortynningsmidler eller hjelpestoffer av farmasøytisk akseptabel og kompatibel type.

- 5 Når de er forbundet med en komponent eller et derivat fra gruppe B av streptograminene, kan de sistnevnte velges i henhold til hvorvidt man ønsker å oppnå en form som kan administreres oralt eller parenteralt, blant de naturlige komponenter: pristinamycin IA, pristinamycin IB, pristinamycin IC, pristinamycin ID, pristinamycin IE, pristinamycin IF, pristinamycin IG, virginiamycin S1, S3 eller S4, vernamycin B
 10 eller C, etamycin eller blant hemisyntesederivatene slik de er beskrevet i US 4 618 599, US 4 798 827, US 5 326 782, EP 772630 eller EP 770132, særlig streptograminderivatene med den generelle formel:



der:

- 15 1. Rb, Rc, Re og Rf er hydrogenatomer, Rd er et hydrogenatom eller en dimetylaminorest og Ra er en rest med strukturen $-CH_2R'a$, der R'a er pyrrolidinyl-3-tio, piperidyl-3 (eller -4)tio som kan være substituert med alkyl, alkyltio substituert med 1 eller 2 hydroksysulfonyl, alkylamino, dialkylamino (i sin tur eventuelt substituert med merkpto eller dialkylamino), eller substituert med 1 eller 2 eventuelt substituerte
 20 piperazinringer, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pyrrolidinyl-1, piperidyl-2, -3 eller -4, eller pyrrolidinyl-2 eller -3 (som kan være substituert med alkyl), eller Ra er en rest med strukturen $=CHR'a$ der R'a er pyrrolidinyl-3-amino, piperidyl-3 (eller -4)amino, pyrrolidinyl-3-oksy, piperidyl-3 (eller -4)oksy, pyrrolidinyl-3-tio, piperidyl-3 (eller -4)tio som kan være substituert med alkyl, eller R'a er alkylamino,
 25 alkyloksy eller alkyltio, substituert med 1 eller 2 hydroksysulfonyl, alkylamino, dialkylamino (i sin tur eventuelt substituert med dialkylamino) eller med trialkyl-

amino, imidazolyl-4 eller -5, eller med 1 eller 2 eventuelt substituerede piperazin-ringer, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pyrrolidinyl-1, piperidyl-2, -3 eller -4, eller pyrrolidinyl-2 eller -3 (som kan være substitueret med alkyl), eller

5 Ra er kinuklidinyl-3 (eller -4)tiometylrest eller også

2. Ra er et hydrogenatom og

10 a) Rb, Re og Rf er enten hydrogenatomer, Rd 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 $\text{-N(CH}_3)_2$),

b) eller Rb, Rd, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rc er et halogen, eller aminomonoalkyl, aminodialkyl, alkyløksy, trifluormetyløksy, tioalkyl, C_{1-3} -alkyl eller trihalogenmetyl,

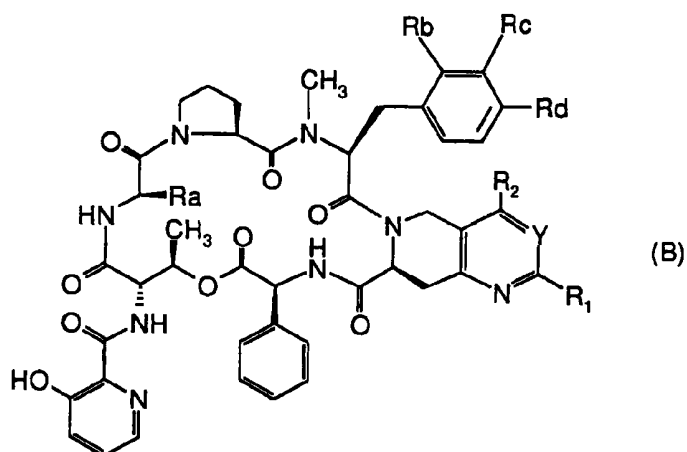
15

c) eller Rb, Rc, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rd er halogen, eller etylamino, diethylamino eller metyletylamino, alkyløksy eller trifluormetyløksy, tioalkyl, C_{1-6} -alkyl, aryl eller trihalogenmetyl,

20 d) eller Rb, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rc er halogen eller en aminomonoalkyl- eller aminodialkylrest, alkyløksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C_{1-3} -alkyl, og Rd er halogen eller amino, aminomonoalkyl eller aminodialkyl, alkyløksy eller trifluormetyløksy, tioalkyl, C_{1-6} -alkyl eller trihalogenmetyl, eller

25 e) Rc, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rb og Rd betyr en metylrest;

eller også blant hemisyntesederivater fra grupper B av streptograminer med den generelle formel:



der

Y er et nitrogenatom eller en rest $=\text{CR}_3-$,

- 5 R_1 er et hydrogenatom, C_{1-8} -alkyl, C_{2-8} -alkenyl, C_{3-8} -cykloalkyl, mettet eller umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeled, fenyl, [som eventuelt er substituert med et eller flere halogenatomer eller hydroksy, alkyl, alkylloksy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino eller dialkylamino] eller en rest $\text{NR}'\text{R}''$, R' og R'' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer eller C_{1-3} -alkylrester, eller sammen med
- 10 nitrogenatomet hvor til de er bundet kan danne en heterocykel med 3 til 8 kjedeled, eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en alkyl-, C_{2-8} -alkenyl-, C_{3-6} -cykloalkyl-, mettet eller umettet 4- til 6-leddet heterocyklyl-, benzyl-, fenyl- eller en fenylrest som er substituert som definert tidligere for R_1], eller

15

når Y er en rest $=\text{CR}_3-$, kan R_1 også være halogenmetyl, hydroksymetyl, alkylloksymetyl, alkyltiometyl der alkyl delen eventuelt er substituert med en $\text{NR}'\text{R}''$, alkylsulfinylmetyl, alkylsulfonylmetyl, acylloksymetyl, benzoyloksymetyl, cyklopropylaminometyl eller $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$, der n er et helt tall fra 1 til 4 og R' og R'' er som

20 angitt ovenfor, eller, hvis R_3 er et hydrogenatom kan R_1 også være formyl, karboksy, alkylloksykarbonyl eller $-\text{CONR}'\text{R}''$, der R' og R'' er som angitt ovenfor, eller

når Y er et nitrogenatom, kan R_1 også være en rest $-\text{XR}^0$, der X er et oksygen- eller svovelatom, en sulfinyl- eller sulfonylrest, eller en rest NH og R^0 er en C_{1-8} -alkylrest,

25 C_{3-6} -cykloalkylrest, mettet eller umettet 3- til 8-leddet heterocyklylrest, 3- til 8-leddet heterocyklylmetyl, der heterocyklyl delen er bundet til metylresten via et karbonatom, fenyl, substituert fenyl, med et eller flere halogenatomer eller hydroksy-, alkyl-, alkyl-

oksy-, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, amino-, alkylamino- eller dialkylamino-rest, eller en rest $-(CH_2)_nNR'R''$, der R' og R'' er som angitt ovenfor og n er et helt tall fra 2 til 4, eller også, hvis X betyr NH, kan R⁰ bety et hydrogenatom,

5 R₂ er et hydrogenatom eller C₁₋₃-alkylrest,

R₃ er et hydrogenatom eller en alkyl-, karboksy-, alkylloksykarbonyl- eller karbamoyl-rest med strukturen $-CO-NR'R''$, der R' og R'' er som angitt ovenfor,

10 R_a er en metyl- eller etylrest, og

R_b, R_c og R_d har de nedenfor gitte definisjoner:

1) R_b og R_c er hydrogenatomer, R_d er et hydrogenatom eller en metylamino- eller
15 dimetylaminorest,

2) R_b er et hydrogenatom, R_c er et hydrogen-, klor- eller bromatom, eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest og R_d er en rest $-NMe-R'''$, der R''' er en alkylrest, C₂₋₄-hydroksyalkyl-rest eller C₂₋₈-alkenylrest, eventuelt substituert med fenyl, C₃₋₆-cykloalkyl, metyl,
20 benzyl, substituert benzyl (med et eller flere halogenatomer eller hydroksy-, alkyl-, alkylloksy, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminorester), 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, eventuelt substituert (med en alkylrest, C₂₋₈-alkenylrest, C₃₋₆-cykloalkylrest, mettet eller umettet 4- til 6-leddet heterocyklylrest,
25 fenyl, fenyl som er substituert som definert ovenfor for definisjonen av R₁ eller benzyl), eller også betyr R''' en cyanometylrest, eller $-CH_2COR_e$, der enten R_e er $-OR'$ e med R'e lik hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, benzyl eller heterocyklylmetyl, der heterocyklyldelen inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt
30 blant svovel, oksygen eller nitrogen, eller R_e er en alkylamino-, alkylmetylamino-, heterocyklylamino- eller heterocyklylmetylaminorest, der heterocyklyldelen er mettet og inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen som eventuelt er substituert med en alkyl-, benzyl- eller alkylloksykarbonylrest,

35

3) R_b er et hydrogenatom, R_d er en rest $-NHCH_3$ eller $-N(CH_3)_2$ og R_c er et klor- eller bromatom, eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest [hvis R_d er $-N(CH_3)_2$],

- 4) Rb og Rd er hydrogenatomer og Rc er et halogenatom, eller en alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksi-, trifluormetoksi-, tioalkyl-, C₁₋₆-alkyl- eller trihalogenmetyl,
- 5) Rb og Rc er hydrogenatomer og Rd er et halogenatom, eller en etylamino-, dietyl-amino- eller metyletylaminorest, alkyloksi- eller trifluormetoksi-, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, C₁₋₆-alkyl-, fenyl- eller trihalogenmetylrest,
- 6) Rb er et hydrogenatom og Rc er et halogenatom eller en alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksi- eller trifluormetoksi-, tioalkyl-, C₁₋₃-alkylrest og Rd er et halogenatom eller en amino-, alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksi- eller trifluormetoksyrest, tioalkyl-, C₁₋₆-alkyl- eller trihalogenmetylrest,
- 7) Rc er et hydrogenatom og Rb og Rd betyr en metylrest,
- samt deres salter.

Det skal være klart at assosiasjonene med derivatene ifølge oppfinnelsen og streptograminene fra gruppe B også faller innenfor rammen av de farmasøytiske preparatene ifølge oppfinnelsen.

Derivatene fra gruppe B av streptograminene med struktur (B) kan fremstilles i henhold til de metoder som er beskrevet i WO 99/43699.

- In vitro på *Staphylococcus aureus* 209P, viser derivatene av streptogramin ifølge oppfinnelsen seg aktive i konsentrasjoner mellom 0,015 og 32 µg/ml alene eller assosiert med et derivat fra gruppe B som pristinamycin IB og ved konsentrasjoner mellom 0,015 og 32 µg/ml mot *Staphylococcus aureus* Schiclia (meticillinresistent) alene eller assosiert med pristinamycin IB; in vivo synergerer de den antimikrobielle virkning av pristinamycin IB mot eksperimentelle infeksjoner på mus av *Staphylococcus aureus* IP8203 i doser mellom 5 og 150 mg/kg subkutan (DC₅₀) og majoriteten blant dem også oralt ved doser mellom 30 og 150 mg/kg (DC₅₀).
- Til slutt er forbindelsene ifølge oppfinnelsen spesielt interessante på grunn av den lave toksisitet. Ingen av produktene manifesterer toksisitet ved doser på 150 mg/kg mot *Staphylococcus aureus* IP8203, 2 ganger pr. dag, subkutan eller oralt hos mus.

Av spesiell interesse er forbindelser med den generelle formel (I) der:

- R_1 betyr et fluor-, klor-, brom- eller iodatom, eller en azido- eller tiocyanatogrest,
 - R_2 betyr en metylrest,
 - R_3 betyr et hydrogenatom eller en rest R'_3 -CO-, der R'_3 er fenyl eller fenylalkyl, usubstituert eller substituert på fenylresten [med en eller flere rester valgt blant alkyl som eventuelt bærer en $NR'R''$ -rest, der restene R' og R'' er like eller forskjellige, og kan være hydrogenatomer eller alkylrester som sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet kan danne en heterocyklylrest som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled og som eventuelt omfatter et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet denne heterocyklyl i sin tur kan være substituert med en eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkyloksyalkyl, alkyloksykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklyl, som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, eller $-CH_2-CO-NR'R''$), eller også kan R' og/eller R'' være hydroksyalkyl, fenyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, $-CO-NR'R''$, der $NR'R''$ er som tidligere definert, eller alkyl eller acyl som er substituert med $NR'R''$ som definert ovenfor], eller også kan R'_3 være en fenylrest som er substituert med en eller flere rester [valgt blant alkyl som kan være substituert med en alkyloksy- eller alkyltiorest, som eventuelt i sin tur bærer en karboksyrest eller en rest $NR'R''$ som definert ovenfor, eller valgt blant acyloksy som kan være substituert med $NR'R''$ som definert tidligere], eller også kan R'_3 være valgt blant alkyl- eller cykloalkylrester som eventuelt er substituert [med en karboksy- eller karboksyalkyldisulfanylrest eller med en rest $NR'R''$, $-CH_2-NR'R''$, $-CO-NR'R''$ eller med alkyloksykarbonyl, alkyl-oksy eller alkyldisulfanyl som eventuelt er substituert med $NR'R''$ eller $-CO-NR'R''$, der $NR'R''$ er som angitt tidligere], eller også kan R'_3 være valgt blant mettet eller umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeled eventuelt substituert [med alkyl eller acyl som i sin tur eventuelt er substituert med $NR'R''$], forutsatt at heterocyklene er valgt blant pyrrolidinyll, imidazolyl, pyridyl, piperidinyll, piperazinyll eller morfolinyll, og
 - bindingen $---$ representerer en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding,
- samt deres salter hvis de eksisterer;

og blant disse forbindelser, helt spesielt:

- (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B;
- (16R)-16-desokso-16-tiocyanato-pristinamycin II_B;
- (16R)-16-desokso-16-klor-pristinamycin II_B;
- 5 - (16R)-16-azido-16-desokso-pristinamycin II_B;
- (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A.

De følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

- 10 I de følgende eksempler angir nomenklaturen 16-desokso-pristinamycin II_A (eller II_B) erstatning av ketonfunksjonen i 16-posisjon med 2 hydrogenatomer. Under kromatografien analyseres alle fraksjonene ved tynnsjikt-kromatografi (CCM) på Merck 60F254-silikaplater. Fraksjonene som tilsvarer en samme tynnsjikt-kromatografisk gruppe slås sammen og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk (30°C; 2,7
- 15 kPa). De således oppnådde rester analyseres ved de vanlige spektroskopiske teknikker som NMR, IR eller MS, som tillater å identifisere produktet

Eksempel 1

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

- 20 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-butylammoniumfluoridtrihydrat. Etter 168 timers omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1 g av en kastanje-farvet olje som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril
- 25 90:5:5 på volumbasis. Det oppnås 0,3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et klart, beige-farvet faststoff som smelter nær 125°C under dekomponering.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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);
- 30 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).

- 35 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 2 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 50 cm³ diklormetan settes langsomt ved 20°C under argon, 0,464 cm³ dietylaminosulfid-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 til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2,1 g av okerfarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:acetonitril:metanol 100:0:0 → 99:0,5:0,5 → 98:1:1 på volumbasis. Det oppnås 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.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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 (demultiplikert 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 : 2H); 7,68 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 8,08 (s : 1H).

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

Til 22 g (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_B i oppløsning i 200 cm³ diklormetan settes under argon og ved 20°C, 29 cm³ diisopropyletylamin, 43,2 cm³ tert-butyldifenylklor-silan dråpevis 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 samles, vaskes med 400 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 70,6 g av en orangerfarvet, viskøs 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.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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 (d stor, 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);
 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).

(16S)-16-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 deretter en oppløsning (på forhånd tørket over natriumsulfat) av 52,75 g
 pristinamycin II_B i 230 cm³ diklormetan, i løpet av ca. 45 minutter. Reaksjonsblandingen omrøres i 4½ time under tilbakeløp og så 16 timer ved 20°C. Til reaksjonsblandingen settes så 500 cm³ diklormetan og 1500 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 500 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes og pH-verdien justeres til 8 ved langsom tilsetning av 1000 cm³ av en mettet,
 vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den resulterende, organiske fase vaskes
 suksessivt med 1000 cm³ vann og 1000 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og behandles så med vegetabilsk sot 3S, 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 0,5M
 vandig ammoniumhydroksydoppløsning. Etter 16 timers omrøring ved 20°C dekanteres den organiske fase, vaskes med 1000 cm³ vann og så med 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 98:2 → 97:3 på volumbasis.
 Man oppnår 31,68 g (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_B i form av et hvitaktig faststoff som smelter nær 131°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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 (d stor : 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).

5 **Eksempel 2**

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

- Til 257 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 2500 cm³ diklormetan settes langsomt, i løpet av 40 minutter og ved 40°C, under argon, 970 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 2 timers omrøring ved 40°C av-
 10 kjøles reaksjonsblandingen til 8°C og hydrolyseres så ved langsom tilsetning i løpet av 25 minutter av 1940 cm³ vann. Etter 15 minutters omrøring dekanteres de organiske og vandige faser og den melkeaktige grenseflate tas opp i 4000 cm³ vann og 1000 cm³ diklormetan. Etter omrøring av de to faser, dekanteres den organiske fase og de vandige faser forenes og ekstraheres med 1000 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes og
 15 det tilsettes 1500 cm³ vann. pH-verdien for den vandige fase justeres til 7 ved langsom tilsetning i løpet av 15 minutter og ved 10°C av 400 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase dekanteres, fortynnes med 1500 cm³ etylacetat og vaskes så med 1000 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 2 x 1500 cm³ etylacetat og filtreres på Celite® over en glassfritte.
 20 Denne Celite® skylles med 3 x 400 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes og tørkes over natriumsulfat og filtreres deretter på Celite® på en glassfritte. Denne Celite® vaskes med 4 x 800 cm³ etylacetat. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for, etter tørking til konstant vekt ved 25°C, å gi 218,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitt, krystallinsk pulver som smelter nær 133°C under dekom-
 25 ponering.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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);
 30 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 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ 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).

- 35 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 1, men ved å gå ut fra 22 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 500 cm³ diklormetan, setter man langsomt ved 20°C, under argon, 6,7 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid. Etter 4 timers omrøring og behandling analogt den i eksempel 1, oppnås 5 25 g av en orangerfarvet olje som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril 100:0:0 → 99:0,5:0,5 → 96:2:2 på volumbasis. Man oppnår 6,6 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B i form av klart, gult faststoff som smelter nær 128°C under dekomponering.

10 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,04 (s : 3H); 0,07 (s : 3H); 0,89 (s : 9H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50-2,05 (mt : 5H); 1,79 (s : 3H); 2,10-2,25 (mt : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,90 (mt : 1H); 3,15 (mt : 1H); 3,43 (mt : 1H); 3,88 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,59 (mt : 1H); 4,75 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,84 15 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,34 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,64 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,99 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,09 (s : 1H).

20 (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 27 g (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_B i oppløsning i 270 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 44,4 cm³ diisopropyletylamin og 39,6 g tert-butyldimetylklor- 25 silan i oppløsning i 140 cm³ diklormetan. Etter 17 timers omrøring vaskes reaksjonsblandingen med 3 x 300 cm³ vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en orangerfarvet olje som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril 100:0:0 → 99:0,5:0,5 → 96:2:2 på volumbasis. Det oppnås 24 g (16S)-16- 30 hydroksy-14-O-(tert-butyldimetylsilyl)pristinamycin II_B i form av et gult, klart faststoff som smelter nær 139°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,05 (s : 3H); 0,10 (s : 3H); 0,91 (s : 9H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,02 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 35 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 1,71 (s, 3H); 2,12 (mt : 1H); 2,31 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 2,70-2,80 (mt : 1H); 2,80 (dd, J = 17 og 11 Hz : 1H); 3,06 (dd, J = 17 og 2,5 Hz : 1H); 3,30 (mt : 1H); 3,79 (mt : 2H); 4,47 (t stor, J = 10 Hz :

1H); 4,52 (s : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,65-4,75 (mt : 2H); 4,99 (mt : 1H); 5,69 (mt : 1H); 5,76 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,78 (d, J = 9 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,43 (dd, J = 17 og 4 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

5 **Eksempel 3**

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

Til en suspensjon av 0,09 g natrium-p-toluensulfonat i 6 cm³ diklormetan settes ved 0°C og under argon 0,5 cm³ av en 1N vandig saltsyreoppløsning. Etter 15 minutters omrøring ved 20°C dekanteres den organiske fase, tørkes over magnesiumsulfat og filtreres. Til filtratet settes, ved 20°C og under argon, 0,26 g (16R)-14-O-allyl-15-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B og 0,04 g tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Etter 2 timers omrøring tilsettes 0,04 l trietylamin. Etter 30 minutters ytterligere omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand og renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril 90:5:5 på volumbasis for å gi 0,2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,50-2,05 (mt : 5H); 1,62 (d, J = 4 Hz : 1H); 1,83 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,77 (mt : 1H); 2,98 (mt : 1H); 3,21 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,87 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 3H); 5,13 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,39 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,72 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,98 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,11 (s : 1H).

25

(16R)-14-O-allyl-15-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 0,8 g (16S)-14-O-allyl-16-hydroksy-pristinamycin II_B i oppløsning i 25 cm³ diklormetan settes dråpevis, ved 0°C og under argon, 0,28 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid i oppløsning i 5 cm³ diklormetan. Etter 45 minutters omrøring ved 0°C og tilbakevenden til 20°C, helles reaksjonsblandingen på 70 cm³ av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning ved 0°C. Den resulterende blanding ekstraheres med 100 cm³ diklormetan. Den organiske fase vaskes med suksessivt med 70 cm³ av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning og 70 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og tørkes så over magnesiumsulfat. Etter filtrering og konsentrering til

35

tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C oppnås 0,8 g (16R)-14-O-allyl-15-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et kremfarvet faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50-2,05 (mt : 5H); 1,81 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,29 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,93 (mt : 1H); 3,18 (dt, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,80-3,95 (mt : 2H); 4,00-4,15 (mt : 2H); 4,47 (dt, J = 9,5 og 4 Hz : 1H); 4,59 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,05-5,35 (mt : 4H); 5,69 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,90 (mt : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,25 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,11 (s : 1H).

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

Til 10,6 g (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 500 cm³ 2-butanon, settes 19 g kaliumkarbonat og 31,5 cm³ allylbromid. Reaksjonsblandingen oppvarmes til tilbakeløp i 90 timer. Etter avkjøling til 20°C og filtrering konsentreres reaksjonsblandingen ved 2,7 kPa. Resten tas opp i 100 cm³ destillert vann og 300 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og vaskes så med 100 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 12,5 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår et faststoff som omrøres i dietyleter, filtreres og tørkes ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 1,4 g (16S)-14-O-allyl-16-hydroksy-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,07 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 1,75 (s : 3H); 2,12 (mt : 1H); 2,34 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,85 (dd, J = 16 og 10 Hz : 1H); 3,09 (dd, J = 16 og 3 Hz : 1H); 3,32 (mt : 1H); 3,75-3,90 (mt : 3H); 4,05-4,15 (mt : 2H); 4,42 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,65-4,75 (mt : 3H); 5,15-5,30 (mt : 2H); 5,65-5,80 (mt : 1H); 5,70 (d stor, J = 9 Hz : 1H); 5,80 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 5,79 (mt : 1H); 5,98 (mt : 1H); 6,25 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,45 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,14 (s : 1H).

35 **Eksempel 4**

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

Til 0,85 g (16R)-16-desokso-16-tiocyanato-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 40 cm³ diklormetan settes ved 20°C 5 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 20 timers omrøring under tilbakeløp tilsettes 3 cm³ trietylamintrifluorhydrat og man opprettholder tilbakeløpet i ytterligere 3 timer. Reaksjonsblandingen helles så i 80 cm³ vann og nøytraliseres deretter ved langsom tilsetning av natriumbikarbonat. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 0,61 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 96:4. Man oppnår 0,36 g (16R)-16-desokso-16-tiocyanato-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 140°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,85 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,15 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,40 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,52 (mt : 1H); 3,62 (mt : 1H); 3,83 (mt : 1H); 4,02 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 4,77 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 5,36 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,14 (s : 1H).

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

Til 5,85 g tetra-n-butylammoniumtiocyanat i oppløsning i 70 cm³ diklormetan settes ved 20°C, under argon, 2,6 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B (som beskrevet i eksempel 1) og deretter, dråpevis, 1,56 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid. Etter 10 minutters omrøring fortynnes reaksjonsblandingen med 100 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes suksessivt med 2 x 100 cm³ vann og 100 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og tørkes deretter over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa, for å gi 7,6 g av en gulaktig olje som renses ved flashkromatografi og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 6:4. Man oppnår 0,87 g (16R)-16-desokso-16-tiocyanato-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,05-1,10 (mt : 3H); 1,06 (s : 9 H); 1,28 (s : 3H); 1,70-1,95 (mt : 4H); 1,96 (mt : 1H); 2,10-2,25 (mt : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,04 (dd, J =

17 og 6 Hz : 1H); 3,27 (dd, J = 17 og 8 Hz : 1H); 3,40-3,50 (mt : 2H); 3,75 (mt : 1H); 3,95 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,67 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,35 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,56 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,04 (mt : 1H); 6,11 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,49 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,30-7,50 (mt : 6H); 7,63 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 7,69 (mt : 2H); 8,12 (s : 1H).

Eksempel 5

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

10 Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 4, men ved å gå ut fra 1,2 g (16R)-16-desokso-16-brom-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 30 cm³ diklormetan settes ved 20°C 7,5 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 25 timers omrøring ved tilbakeløp og en behandling analogt eksempel 4, oppnås et oransjefarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i 15 volumforholdet 97:3. Man oppnår 0,78 g av et hvitt faststoff som omkrystalliseres fra 5 cm³ acetonitril for å gi 0,48 g (16R)-16-desokso-16-brom-pristinamycin II_B i form av hvitaktige krystaller som smelter nær 146°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,90 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,32 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,22 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,44 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,52 (mt : 1H); 3,83 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,37 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,75-4,90 (mt : 2H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 5,34 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 6,03 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,11 (s : 1H).

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

30 Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 4, men ved å gå ut fra 5,25 g tetra-n-butylammoniumbromid i oppløsning i 60 cm³ diklormetan, tilsettes ved 20°C og under argon, 2,5 g (16S)-16-hydrokso-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og deretter, langsomt, 1,5 cm³ trietylammonium-sulfidtrifluorid. Etter 10 minutters omrøring og behandling analogt det som er beskrevet i eksempel 4 oppnås 4,6 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 6:4. Man oppnår 1,38 g (16R)-16-

desokso-16-brom-14-O-(tertbutyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,07 (s : 9 H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,37 (s : 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 2,14 (mt : 1H); 2,31 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,12 (dd, J = 17 og 5,5 Hz : 1H); 3,30 (dd, J = 17 og 8 Hz : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,77 (mt : 1H); 4,03 (mt : 1H); 4,23 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 3H); 5,33 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,54 (mt : 1H); 5,82 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,12 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,30-7,45 (mt : 6H); 7,63 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 7,69 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 8,08 (s : 1H).

Eksempel 6

15 (16R)-16-desokso-16-klor-pristinamycin II_B

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 4, ved å gå ut fra 1,4 g (16R)-16-desokso-16-klor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 35 cm³ diklormetan tilsettes, ved 20°C, 11 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 20 timers omrøring under tilbakesløp og behandling analogt eksempel 4, oppnås et orangerfarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår 1 g av et hvitt faststoff hvor til det settes 0,5 g oppnådd ved en identisk prøve. Etter omkrystallisering fra 10 cm³ acetonitril, oppnås 1,12 g (16R)-16-desokso-16-klor-pristinamycin II_B i form av hvite krystaller som smelter nær 142°C under dekomponering.

25

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,25 (mt : 2H); 2,75 (mt : 1H); 3,10 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,30 (dd, J = 17 og 6,5 Hz : 1H); 3,53 (mt : 1H); ; 3,84 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,37 (mt : 1H); 4,49 (mt : 1H); 4,75-4,90 (mt : 3H); 5,35 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,83 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,99 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 15,5 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,09 (s : 1H).

30

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

35

Ved å arbeide på en måte analogt det som er beskrevet i eksempel 4, men ved å gå ut fra 7,27 g tetra-n-butylammoniumklorid i oppløsning i 50 cm³ diklormetan, tilsettes ved 20°C og under argon, 4 g (16S)-16-hydrokso-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) deretter, dråpevis, 2,44 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid. Etter 10 minutters omrøring og behandling analogt eksempel 4, oppnås 4,45 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med cykloheksan:etylacetat 55:45. Man oppnår 0,51 g (16R)-16-desokso-16-klor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,07 (s : 9H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,33 (s : 3H); 1,70-1,90 (mt : 4H); 1,96 (mt : 1H); 2,05-2,25 (mt : 2H); 2,77 (mt : 1H); 2,98 (dd, J = 17 og 5,5 Hz : 1H); 3,16 (dd, J = 17 og 8 Hz : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,76 (mt : 1H); 4,03 (mt : 1H); 4,25 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 3H); 5,34 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,54 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,99 (mt : 1H); 6,11 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,30-7,45 (mt : 6H); 7,63 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 7,68 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 8,08 (s : 1H).

Eksempel 7

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

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 4, men ved å gå ut fra 0,83 g (16R)-16-desokso-16-iod-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 15 cm³ diklormetan, tilsettes ved 20°C, 6,2 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 23 timers omrøring under tilbakelep og behandling analogt eksempel 4, oppnås 0,9 g av et hvitaktig faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 98:1:1. Man oppnår 0,41 g av et gult faststoff som renses ved HPLC på en silikagel-Kromasil® C18 5 µm-kolonne med diameter 2 cm og lengde 25 cm, idet elueringen skjer med en gradient vann:acetonitril i volumforholdet 80:20 → 60:40. Man oppnår 0,18 g av et hvitt faststoff hvor til det settes 0,12 g oppnådd fra en ekvivalent prøve for å gi 0,3 g (16R)-16-desokso-16-iod-pristinamycin II_B i form av et beigeifarvet faststoff som smelter nær 140°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,67 (d, J = 3 Hz : 1H); 1,73 (mt : 1H); 1,80-2,05 (mt : 4H); 1,94 (s : 3H); 2,17 (mt : 1H); 2,36 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,31 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,45-3,60 (mt : 1H); 3,53 (dd, J =

17 og 7 Hz : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,32 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 3H); 5,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,11 (s : 1H).

5

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

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 4, men ved å gå ut fra 7,2 g tetra-
 10 n-butylammoniumiodid i oppløsning i 60 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under en argonatmosfære, 3 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og deretter, dråpevis ved 0°C, 1,8 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid. Etter 20 minutters omrøring ved 0°C og behandling analogt
 eksempel 4, oppnås 10,5 g av en orangerfarget olje som omrøres i 15 minutter i 30 cm³
 15 cykloheksan:etylacetat 60:40. Etter filtrering og konsentrering av filtratet ved 2,7 kPa, oppnås 5,5 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 60:40. Man oppnår 1,81 g (16R)-16-desokso-16-iod-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 105°C under dekomponering.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,05 (s : 9H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,41 (s : 3H); 1,70-1,95 (mt : 4H); 1,96 (mt : 1H); 2,14 (mt : 1H); 2,33 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,20 (dd, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,38 (dd, J = 17 og 8 Hz : 1H); 3,45
 25 (mt : 1H); 3,79 (mt : 1H); 4,03 (mt : 1H); 4,17 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,71 (dt, J = 9 og 3 Hz : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2,5 Hz : 1H); 4,75-4,85 (mt : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,55 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,99 (mt : 1H); 6,11 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,49 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,30-7,45 (mt : 6H); 7,63 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 7,69 (dd, J = 7 og
 30 1,5 Hz : 2H); 8,08 (s : 1H).

Eksempel 8

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

Til 0,97 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_A i
 35 oppløsning i 8 cm³ tetrahydrofuran settes ved 20°C og under argon, 0,2 cm³ eddiksyre og 0,6 g tetra-n-butylammoniumfluoridtrihydrat. Etter 168 timers omrøring helles reaksjonsblandingen på 50 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den

organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 30 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 95:2,5:2,5. Man oppnår 0,38 g av et
 5 gult faststoff hvor til det settes 0,21 g oppnådd ved en identisk prøve. Etter omrøring i eter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 0,58 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A i form av et klart, gult faststoff som smelter nær 110°C under dekomponering.

10 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,99 (mt : 6H); 1,14 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,77 (s : 3H); 1,85-2,10 (mt : 2H); 2,28 (mt : 1H); 2,65-2,90 (mt : 3H); 3,08 (mt : 1H); 3,25 (mt : 1H); 3,98 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 4,10-4,25 (mt : 2H); 4,31 (mt : 1H); 4,55-4,80 (mt : 2H); 4,90-5,00 (mt : 2H); 5,69 (mt : 1H); 5,96 (d, J = 16 Hz : 1H); 5,99 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,17 (t stor, J = 3 Hz : 1H);
 15 : 1H); 6,61 (dd, J = 16 og 7 Hz : 1H); 7,06 (mt : 1H); 7,93 (s : 1H).

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

20 Til 65 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_A i oppløsning i 700 cm³ diklormetan settes langsomt ved 20°C og under argon, 20,5 cm³ dietylaminosulfidtrifluorid. Etter 3 timers omrøring helles reaksjonsblandingen langsomt på 1000 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 2 x 500 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres deretter til tørr tilstand ved
 25 2,7 kPa for å gi 67,62 g av et orangerfarget faststoff. Etter omrøring av faststoffet i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 65,55 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_A i form av gulorange faststoff.

30 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95-1,05 (mt : 6H); 1,05 (s : 9H); 1,13 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,28 (s : 3H); 1,80-2,10 (mt : 2H); 2,10-2,30 (mt : 1H); 2,65-2,85 (mt : 3H); 2,90-3,15 (mt : 2H); 3,95-4,10 (mt : 2H); 4,16 (mt : 1H); 4,28 (mt : 1H); 4,40-4,60 (mt : 2H); 4,99 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 5,05 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,50 (mt : 1H); 5,90 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,00 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 6,16 (t, J = 3 Hz : 1H); 6,61 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 7,02 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 7,25-7,50 (mt : 6H); 7,58 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 7,67 (d stor, J = 7 Hz : 2H); 7,89 (s : 1H).

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

- 5 Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 1, men ved å gå ut fra 10 g (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_A i oppløsning i 100 cm³ diklormetan tilsettes, ved 20°C og under argon, 13,2 cm³ diisopropyletylamin, 19,7 cm³ tert-butyldifenylklorasilan dråpevis og 0,46 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 20 timers omrøring og behandling analogt eksempel 1, oppnås 35 g av en kastanfefarvet olje som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 96:2:2. Man oppnår 10,5 g (16S)-16-hydroksy-14-O-(tert-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_A i form av et beigeifarvet faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,90-1,05 (mt : 6H); 1,05-1,15 (mt : 15H); 1,90-2,05 (mt : 3H); 2,54 (mt : 1H); 2,66 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,82 (dd, J = 16 og 11 Hz : 1H); 3,11 (dd, J = 16 og 3 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,83 (s stor : 1H); 4,00-4,15 (mt : 2H); 4,50 (mt : 1H); 4,57 (mt : 1H); 4,81 (mt : 1H); 4,94 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 5,38 (mt : 1H); 5,63 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,88 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 5,94 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,01 (t, J = 3 Hz : 1H); 6,34 (mt : 1H); 6,47 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,25-7,50 (mt : 6H); 7,62 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 7,68 (dd, J = 7 og 1,5 Hz : 2H); 8,06 (s : 1H).

- (16S)-16-hydroksy-pristinamycin II_A kan fremstilles i henhold til F. Le Goffic et al. i "Eur. J. Med. – Chimica Therapeutica", januar-februar, 16(1), 69-72 (1981).

Eksempel 9

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

- 30 Til 0,15 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 5 cm³ metanol, settes ved 20°C, 2 cm³ av en etanolisk 0,1N metansulfonsyreoppløsning. Etter 10 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en hvit rest som omrøres i 10 cm³ eter. Etter filtrering, skylling av faststoffet med 10 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 0,15 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)benzoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter nær 150°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,85 (8D, J = 6,5 Hz : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3); 1,05 (d, J = 6,5 : 3H); 1,54 (mt : 1H); 1,75-2,00 (mt : 3H); 1,86 (s : 3H); 2,05-2,25 (mt : 2H); 2,30-2,45 (mt : 1H); ; 2,32 (s : 3H); 2,78 (mt : 1H); 3,05-3,45 (mt : 6H); 3,55-3,70 (mt : 3H); 3,72 (mt : 1H); 3,84 (mt : 1H); 3,990-34,05 (mt : 3H); 4,47 (mf : 2H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,55 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,66 (mt : 1H); 5,81 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,64 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,68 (d stor, J = 7,5 Hz : 2); 8,08 (d stor, J = 7,5 Hz : 2H); 8,16 (mt : 1H); 8,55 (s : 1H); 9,95 (mf : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 50 cm³ tetrahydrofuran, settes ved 20°C, 0,44 g natriumiodid og 0,5 cm³ morfolin. Etter 17 timers omrøring under tilbakesløp helles reaksjonsblandingen i 50 cm³ vann og ekstraheres så med 2 x 50 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, vaskes med 2 x 100 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2,5 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 100:1 → 99:1 → 98:2. Man oppnår et faststoff som omrøres i pentan, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 30°C for å gi 1,69 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et matt faststoff som smelter nær 120°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,30-2,50 (mt : 1H); 2,44 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 3,05 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 mr 3,49 (mt : 1H); 3,55 (s : 2H); 3,71 (mt : 4H); 3,89 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,79 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 1H); 5,82 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 5,94 (mt : 1H); 6,06 (dt, J = 9,5 og 5 Hz : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,41 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,98 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 5,32 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 150 cm³ diklormetan og 2,1 cm³ trietylamin, settes ved 10°C 2,84 g 4-(klormetyl)benzoylchlorid og 0,095 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 20 timers omrøring ved 20°C vaskes reaksjonsblandingen suksessivt med 50 cm³ vann, 50 cm³ av en 5 %-ig, vandig natriumbikarbonatoppløsning, 30 cm³ vann og 30 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 7,2 g av en beigefarvet rest som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 99:0,5:0,5 → 98:1:1. Man oppnår 4,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et klart, gult faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 3,04 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,88 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,62 (s : 2H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,44 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,94 (mt : 1H); 6,06 (dt, J = 9,5 og 5 Hz : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,47 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,02 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 10

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 0,499 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 30 cm³ tetrahydrofuran tilsettes ved 20°C 0,11 g natriumiodid og 0,099 g imidazol. Etter 17 timers omrøring under tilbaketrekning og behandling analogt eksempel 9, oppnås 0,5 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår et faststoff som omrøres i eter, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 20°C for å gi 0,289 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 136°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s, 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,39 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 3,04 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,87 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,17 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,19 (s : 2H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,94 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 6,90 (s : 1H); 7,13 (s : 1H); 7,20 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,58 (s : 1H); 8,01 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 11

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpiperazin-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_A

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 90 cm³ tetrahydrofuran, tilsettes ved 20°C, 0,44 g natriumiodid og 0,65 cm³ metylpiperazin i oppløsning i 10 cm³ tetrahydrofuran. Etter 20 timers omrøring under tilbakesløp og en behandling analogt eksempel 9, oppnås 2,4 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1. Man oppnår et faststoff som omrøres i 15 cm³ eter, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 20°C, for å gi 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpiperazin-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et blekgult faststoff som smelter nær 160°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,25 (mt : 6H); 1,95 (s : 3H); 2,30-2,50 (mt : 1H); 2,40 (s : 3H); 2,62 (mf : 8H); 2,76 (mt : 1H); 3,04 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,04 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,59 (s : 2H); 3,88 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,79 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,44 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,05 (dt, J = 9,5 og 6 Hz : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz : 2H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 12**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(dietylaminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B**

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 0,55 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 30 cm³ tetrahydrofuran, settes ved 20°C, 0,12 g natriumiodid og 0,17 cm³ dietylamin. Etter 15,5 timers omrøring under tilbakesløp og en behandling analogt eksempel 9, oppnås en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår et faststoff som omrøres i 20 cm³ pentan, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 20°C for å gi 0,14 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(dietylaminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et blekgult faststoff som smelter nær 150°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,03 (mt : 9H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,52 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,77 (mt : 1H); 3,05 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,61 (s : 2H); 3,89 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,17 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,44 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,21 (d, J = 6 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,42 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,96 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 13**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2S)-2-hydroksymetyl]pyrrolidin-1-yl-metyl]-benzoyl}pristinamycin II_B**

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 45 cm³ tetrahydrofuran, tilsettes ved 20°C 0,22 g natriumiodid og 0,29 cm³ L-prolinol i oppløsning i 5 cm³ tetrahydrofuran. Etter 12 timers omrøring under tilbakesløp og behandling analogt eksempel 9, oppnås 1,25 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår et faststoff som omrøres i 10 cm³ eter, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 20°C for å gi 0,4 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2S)-2-hydroksymetyl]pyrrolidin-1-yl-metyl]benzoyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 158°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,55-2,05 (mt : 8H); 1,96 (s : 3H); 2,17 (mt : 1H); 2,29 (mt : 1H); 2,41 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,96 (mt : 1H); 3,05 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,39 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 3H); 3,66 (dd, J = 11 og 4 Hz : 1H); 3,88 (mt : 1H); 4,02 (d, J = 13 Hz : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,38 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,98 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 14

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-pikolylaminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 20 cm³ tetrahydrofuran tilsettes, ved 20°C, 0,44 g natriumiodid og 1,2 cm³ 2-(aminometyl)pyridin. Etter 17 timers omrøring under tilbake-løp og behandling analogt eksempel 9, oppnås 2,1 g av et gulaktig faststoff som renses ved to suksessive flashkromatografier og eluering med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdene 92:4:4 → 95:2,5:2,5. Man oppnår et faststoff som omrøres i eter, filtreres og tørkes ved 90 Pa og 20°C for å gi 1,59 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-pikolylaminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 106°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,05 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,90 (mt : 1H); 3,92 (s : 2H); 3,93 (s : 2H); 4,10 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3,5 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,92 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,06 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,18 (dd, J = 8 og 5 Hz : 1H); 7,30 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,45 (d, J = 9 Hz : 2H); 7,65 (dt, J = 8 og 2 Hz : 1H); 7,99 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H); 8,58 (d stor, J = 5 Hz : 1H).

Eksempel 15**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]pristinamycin II_B**

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 50 cm³ tetrahydrofuran tilsettes, ved 20°C, 0,22 g natriumiodid og 0,24 cm³ pyrrolidin. Etter 7 timers omrøring under tilbakesløp og behandling analogt eksempel 9, oppnås en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 99:1. Man oppnår på denne måte etter omrøring i 10 cm³ pentan, filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C, 0,4 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(pyrrolidin-1-yl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 170°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 1,81 (mt : 4H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,53 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 3,04 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,68 (s : 2H); 3,88 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,17 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,42 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,97 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 16**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(piperidin-1-yl)benzoyl]pristinamycin II_B**

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 0,75 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 20 cm³ tetrahydrofuran tilsettes, ved 20°C, 0,16 g natriumiodid og 0,22 cm³ piperidin. Etter 15 timers omrøring ved 66°C og behandling analogt eksempel 9, oppnås 1 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol 97:3. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i dietyleter og deretter i pentan, filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C, 0,33 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(piperidin-1-yl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 110°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,35-1,70 (mt : 6H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,30-2,50 (mt : 5H); 2,76 (mt : 1H); 3,05 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,52 (s : 2H); 3,89 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,40 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,97 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s, 1H).

Eksempel 17

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2-hydroksyetyl)aminometyl]benzoyl}pristinamycin II_B

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 0,8 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 20 cm³ tetrahydrofuran tilsettes, 0,17 g natriumiodid og 0,14 cm³ etanolamin og, etter 16 timers omrøring under tilbaketrekning og behandling analogt eksempel 9, oppnås 0,8 g av et beigefarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 → 90:10. Etter omrøring i eter, filtrering og tørking ved 90 Pa, oppnås 0,36 g av et hvitt faststoff som renses ved HPLC på en Hypersil® 5 µm-kolonne med diameter 2 cm og lengde 25 cm, idet det elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår 0,129 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2-hydroksyetyl)aminometyl]benzoyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 194°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,39 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,81 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 3,04 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,67 (t, J = 5,5 Hz : 2H); 3,85-3,95 (mt : 1H); 3,88 (s : 2H); 4,09 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,17 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,44 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,17 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,40 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,99 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,13 (s : 1H).

Eksempel 18**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2-diethylamino)etyltiometyl]benzoyl}pristinamycin II_B**

- 5 Til 0,46 cm³ 2-diethylaminoetantiol i oppløsning i 10 cm³ tetrahydrofuran settes ved 0°C 0,82 cm³ av en 2,5M butyllitiumoppløsning i heksan. Etter 15 minutters omrøring tilsettes dråpevis, i løpet av 15 minutter, 1,4 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(klor-
- 10 metyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 15 cm³ tetrahydrofuran. Etter 6,5 timers omrøring ved 0°C og 15 timer ved 20°C tilsettes dråpevis en oppløsning, fremstilt på forhånd som tidligere, men ved å gå ut fra 0,153 cm³ 2-diethylaminoetantiol og 0,205 cm³ av en 2,5M butyllitiumoppløsning i heksan i 0,5 cm³ tetrahydrofuran. Etter 3,5 timers omrøring ved 20°C, konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 20 cm³ diklormetan. Denne oppløsning vaskes med 50 cm³ vann og dekanteres. Den vandige fase ekstraheres
- 15 med 20 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, vaskes med 2 x 70 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for derved å gi 1,6 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril 92:4:4. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, 0,926 g (16R)-16-desokso-16-fluor-
- 20 14-O-{4-[(2-diethylamino)etyltiometyl]benzoyl}pristinamycin II_B i form av et beigefarvet faststoff som smelter nær 84°C under dekomponering.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,90-1,05 (mt : 12H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,96 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H);
- 25 2,50 (mt : 6H); 2,62 (mt : 2H); 2,76 (mt : 1H); 3,05 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,77 (s : 2H); 3,89 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,17 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,05
- 30 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz : 2H); 7,97 (d, J = 8,5 Hz : 2H); 8,14 (s, 1H).

Eksempel 19**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[-(karboksymetyltiometyl)benzoyl]pristinamycin II_B**

- 35 Til 0,4 cm³ merkaptoddisyre i oppløsning i 10 cm³ tetrahydrofuran settes ved 0°C 4,64 cm³ av en 2,5M butyllitiumoppløsning i heksan. Etter 15 minutters omrøring

reduseres temperaturen i reaksjonsblandingen til -50°C og man tilsetter langsomt og dråpevis 2 g (fremstilt som beskrevet i eksempel 9) i oppløsning i 10 cm^3 tetrahydrofuran. Etter 3 timers omrøring ved -50°C og 15 timer ved 20°C reduseres temperaturen på ny i reaksjonsblandingen til -50°C og man tilsetter dråpevis en oppløsning, fremstilt på forhånd som tidligere ved -50°C , men ved å gå ut fra $0,2\text{ cm}^3$ merkaptoddisyre og $2,32\text{ cm}^3$ av en $2,5\text{M}$ butyllitiumoppløsning i heksan, i 5 cm^3 tetrahydrofuran. Etter 5 timers omrøring ved -50°C helles reaksjonsblandingen på 100 cm^3 vann og pH-verdien justeres til 3-4 ved tilsetning av en vandig $0,1\text{N}$ saltsyreoppløsning. Etter tilsetning av 20 cm^3 diklormetan og 20 cm^3 mettet, vandig natriumkloridoppløsning, dekanteres den organiske fase og den vandige fase ekstraheres med 20 cm^3 diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved $2,7\text{ kPa}$ for å gi $2,1\text{ g}$ av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet $90:5:5$. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i eter, filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C , $0,21\text{ g}$ (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-[4-(karboksymetyltiometyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 142°C under dekomponering.

^1H -NMR-spektrum (400 MHz , CDCl_3 , δ i ppm): $0,96$ (d, $J = 6,5\text{ Hz} : 3\text{H}$); $1,00$ (d, $J = 6,5\text{ Hz} : 3\text{H}$); $1,10$ (d, $J = 6,5\text{ Hz} : 3\text{H}$); $1,75$ - $2,05$ (mt : 5H); $1,95$ (s : 3H); $2,17$ (mt : 1H); $2,39$ (mt : 1H); $2,76$ (mt : 1H); $3,05$ (dt, $J = 17$ og $6\text{ Hz} : 1\text{H}$); $3,08$ (s : 2H); $3,28$ (mt : 1H); $3,50$ (mt : 1H); $3,88$ (mt : 1H); $3,88$ (s : 2H); $4,10$ (mt : 1H); $4,52$ (mt : 1H); $4,78$ (dd, $J = 10$ og $2\text{ Hz} : 1\text{H}$); $4,83$ (dd, $J = 9$ og $3,5\text{ Hz} : 1\text{H}$); $5,19$ (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48\text{ Hz} : 1\text{H}$); $5,44$ (d, $J = 9\text{ Hz} : 1\text{H}$); $5,78$ (mt : 1H); $5,83$ (dd, $J = 16$ og $2\text{ Hz} : 1\text{H}$); $6,00$ (mt : 1H); $6,22$ (d, $J = 16\text{ Hz} : 1\text{H}$); $6,52$ (dd, $J = 16$ og $5\text{ Hz} : 1\text{H}$); $7,41$ (d, $J = 8\text{ Hz} : 2\text{H}$); $7,97$ (d, $J = 8\text{ Hz} : 2\text{H}$); $8,16$ (s : 1H).

Eksempel 20

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(2-dietylamino)etoksymetyl]benzoyl}pristinamycin II_B

Til 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 15 cm^3 diklormetan, settes ved 20°C $0,6\text{ g}$ 4-((2-dietylamino)-etoksymetyl)benzoesyre, $0,05\text{ g}$ 4-dimetylaminopyridin, $0,43\text{ g}$ N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 2 g magnesiumsulfat. Etter 40 timers omrøring ved 20°C tilsettes $0,24\text{ g}$ 4-((2-dietylamino)etoksymetyl)benzoesyre, $0,025\text{ g}$ 4-dimetylaminopyridin og $0,2\text{ g}$ N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter 3 timers ytterligere omrøring ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen og det uoppløselige skylles med 20 cm^3 diklormetan. Filtratet

vaskes med 3 x 100 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,5 g av et beigefarvet faststoff som renses ved flash-kromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril 90:5:5 → 84:8:8. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i 20 cm³ eter, filtrering og tørking, 0,86 g av et hvitt faststoff som bringes i oppløsning i 20 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 50 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonat-oppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for derved å gi 0,67 g (16R)-16-desokso-16-fluor-4-O-{4-[(2-dietyl-amino)etoksymetyl]benzoyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 76°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,05 (t, J = 7 Hz : 6H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,60 (q, J = 7 Hz : 4H); 2,72 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,04 (dt, J = 17,5 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,59 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,89 (mt : 1H); 4,09 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,59 (s : 2H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3,5 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,05 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,41 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,99 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,14 (s : 1H).

4-[(2-dietyl-amino)etoksymetyl]benzosyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 3,67 g metyl-4-[(2-dietyl-amino)etoksymetyl]benzoat i oppløsning i 50 cm³ metanol settes, ved 20°C, 28 cm³ av en 1N vandig natriumhydroksyoppløsning. Etter 2,5 timers omrøring ved 20°C justeres pH-verdien i reaksjonsblandingen til 5 ved tilsetning av 29 cm³ av en 1N vandig saltsyreoppløsning. Reaksjonsblandingen konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 50 cm³ metanol. Etter filtrering av uoppløselige stoffer konsentreres filtratet til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 50 cm³ diklormetan. Etter filtrering av uoppløselige stoffer konsentreres filtratet til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 3,5 g 4-[(2-dietyl-amino)etoksymetyl]benzosyre i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,07 (t, J = 7,5 Hz : 6H); 2,79 (q, J = 7,5 Hz : 4H); 2,93 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,66 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 4,57 (s : 2H); 7,42 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,92 (d, J = 8 Hz : 2H).

Metyl-4-[(2-diethylamino)etoksymetyl]benzoat kan fremstilles på følgende måte:

Til 5,8 cm³ N,N-dietyletanolamin i oppløsning i 15 cm³ dimetylformamid settes ved 0°C
 5 2,64 g 60 vekt-%-ig natriumhydrid i vaselinolje. Etter 1 times omrøring ved 0°C tilsettes
 dråpevis og i løpet av 20 minutter 10 g metyl-4-(brommetyl)benzoat i oppløsning i 10
 cm³ dimetylformamid og deretter 50 cm³ dimetylformamid. Etter 17 timers omrøring
 ved 20°C tilsettes 100 cm³ metanol og deretter konsentreres reaksjonsblandingen til tørr
 10 tilstand ved 2,7 kPa for å gi en gul olje som fortynnes i 200 cm³ etylacetat. Den opp-
 nådde oppløsning vaskes med 300 cm³ vann. Den vandige fase dekanteres og ekstra-
 heres deretter med 100 cm³ dietylacetat. Den organiske fase forenes, vaskes med
 2 x 500 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand
 ved 2,7 kPa for å gi 10 g av en gul olje som renses ved flashkromatografi og elueres
 15 med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 96:4 → 90:10. Man oppnår på
 denne måte 3,67 g metyl-4-[(2-diethylamino)etoksymetyl]benzoat i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,02 (t, J = 7,5 Hz : 6H); 2,58 (q, J =
 7,5 Hz : 4H); 2,70 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,57 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,88 (s : 3H);
 4,56 (s : 2H); 7,38 (d, J = 8 Hz : 2); 7,99 (d, J = 8 Hz : 2H).

20

Eksempel 21

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(morfolin-4-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B

Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 1 g (16R)-
 16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 25
 25 cm³ tetrahydrofuran tilsettes ved 20°C 0,212 g natriumiodid og 0,253 cm³ morfolin.
 Etter 16 timers omrøring under tilbakebøying og en behandling analogt eksempel 9, oppnås
 1 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient
 diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 100:0:0 → 98:1:1. Man oppnår på
 denne måte 0,8 g av et gult faststoff som etter omrøring i 10 cm³ eter, filtrering og
 30 tørking ved 90 Pa og 20°C, gir 0,68 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(morfolin-4-
 yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 198°C
 under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J =
 35 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,96 (s : 3H);
 2,17 (mt : 1H); 2,35-2,50 (mt : 1H); 2,46 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 3,05 (td,
 J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,45-3,60 (mt : 1H); 3,54 (s : 2H); 3,72

(mt : 4H); 3,88 (mt : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,79 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,06 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,40 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,56 (d stor, J = 8 Hz : 1H); 7,92 (d stor, J = 8 Hz : 1H); 7,96 (s stor : 1H); 8,14 (s : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

10

Til 5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som i eksempel 1) i oppløsning i 250 cm³ diklormetan settes ved 20°C 2 cm³ trietylamin, 2 cm³ 3-(klormetyl)benzoylklorid og 0,23 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers omrøring ved 20°C, vaskes reaksjonsblandingen i 3 x 120 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi et gult faststoff som omrøres i 50 cm³ eter. Etter filtrering, skylling av faststoffet med 2 x 10 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 5,56 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 190°C under dekomponering.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,80-2,05 (mt : 5H); 1,96 (s : 3H); 2,17 (mt : 1H); 2,40 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 3,05 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,88 (mt : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,63 (s : 2H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,84 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,45 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,07 (dt, J = 9,5 og 5 Hz : 1H); 6,23 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,04 (s stor : 1H); 8,14 (s : 1H).

30

Eksempel 22

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

Til 0,450 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i 10 cm³ etanol, settes ved 20°C, 6,28 cm³ av en 0,1N etanolisk oppløsning av metansulfonsyre. Etter 10 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 7 cm³ eter. Etter filtrering, vasking av

35

faststoffet med 2 x 2 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa oppnås 0,479 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B-metan-sulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter nær 160°C under dekomponering.

- 5 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,11 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,96 (s : 3H); 2,17 (mt : 1H); 2,37 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,86 (s : 3H); 3,05 (mt : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,53 (mt : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,11 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,80 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,84 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,18
10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,35-5,50 (mt : 3H); 5,82 (mt : 1H); 5,86 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 6,07 (mt : 1H); 6,11 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,55 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 7,10 (s stor : 1H); 7,43 (s stor : 1H); 7,54 (mt : 2H); 7,95 (s stor : 1H); 8,09 (mt : 1H); 8,12 (s : 1H); 9,11 (s stor : 1H).

15

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

- Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 1,2 g
20 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 21) i oppløsning i 30 cm³ tetrahydrofuran, tilsettes ved 20°C 0,263 g natriumiodid og 0,238 g imidazol. Etter 16 timers omrøring under tilbakeløp og behandling analogt eksempel 9, oppnås 0,9 g av et gult faststoff som renses ved flash-kromatografi med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 98:1:1
25 → 96:2:2 → 90:5:5. Man oppnår på denne måte 0,53 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(imidazol-1-yl-metyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 125°C under dekomponering.

- 30 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,95 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,38 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 3,04 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,28 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,10 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 4 Hz : 1H); 5,17 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,79 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,97 (mt : 1H); 6,06 (mt : 1H); 6,52
35 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,91 (mf : 1H); 7,11 (s stor : 1H); 7,32 (d stor, J =

8 Hz : 1H); 7,44 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,57 (s stor : 1H); 7,88 (s stor : 1H); 7,99 (d stor, J = 8 Hz : 1H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 23

- 5 **(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(dietylaminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B**
 Ved å arbeide analogt det som er beskrevet i eksempel 9, men ved å gå ut fra 1 g (16R)-
 16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(klormetyl)benzoyl]pristinamycin II_B (fremstilt som
 beskrevet i eksempel 21) i oppløsning i 25 cm³ tetrahydrofuran, tilsettes ved 20°C 0,217
 g natriumiodid og 0,3 cm³ dietylamin. Etter 16 timers omrøring under tilbakesløp og
 10 behandling analogt eksempel 9, oppnås 1 g av et gult faststoff som renses ved flash-
 kromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril i volum-
 forholdet 100:0:0 → 98:1:1. Man oppnår et faststoff som omrøres i pentan, filtreres og
 tørkes ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 0,323 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(dietyl-
 aminometyl)benzoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 115°C
 15 under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J =
 6,5 Hz : 3H); 1,05-1,15 (mt : 9H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,97 (s : 3H); 2,16
 (mt : 1H); 2,41 (mt : 1H); 2,56 (mt : 4H); 2,77 (mt : 1H); 3,05 (td, J = 17 og
 20 6 Hz : 1H); 3,29 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,64 (s stor : 2H); 3,89 (mt : 1H);
 4,10 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J
 = 9 og 3 Hz : 1H); 5,19 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,46 (d, J
 = 9,5 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,94 (mt :
 1H); 6,06 (mt : 1H); 6,23 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz :
 25 1H); 7,40 (t, J = 8 Hz : 1H); 7,62 (mt : 1H); 7,91 (d, J = 8 Hz : 1H); 7,97 (s
 stor : 1H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 24

- (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)fenylacetyl]pristinamycin**
 30 **II_B**
 Til 0,87 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(halogenmetyl)fenylacetyl]pristinamycin
 II_B (blanding av klor- og bromderivater) i oppløsning i 5 cm³ dimetylformamid, settes
 ved 20°C 0,25 cm³ morfolin og noen krystaller natriumiodid. Etter 15 minutters om-
 røring ved 85°C helles reaksjonsblandingen på 90 cm³ vann. Den vandige fase dekan-
 35 teres og ekstraheres med 2 x 50 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes, vaskes
 suksessivt med 30 cm³ vann og 30 cm³ av en mett, vandig natriumkloridoppløsning og
 tørkes så over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa.

Man oppnår 0,91 g av et brun-orange faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 92:4:4 for derved å gi 0,46 g av et gult faststoff som tas opp i 5 cm³ diklormetan. Etter filtrering over Celite®, blir denne vasket med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for
 5 å gi 0,42 g av et gult faststoff som omrøres i 15 minutter i 5 cm³ vann. Etter filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 0,38 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl-metyl)fenylacetyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær 100°C under dekomponering.

10 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,60-2,05 (mt : 5H); 1,85 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,44 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,97 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,22 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 1H); 3,48 (s : 2H); 3,59 (s : 2H); 3,71 (mt : 4H); 3,85 (mt : 1H); 4,04 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10
 15 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,06 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,81 d stor, J = 17 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,81 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 4 Hz : 1H); 7,22 (d, J = 8 Hz : 2H); 7,29 (d, J = 8 Hz : 2H); 8,12 (s : 1H).

20

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(halogenmetyl)fenylacetyl]pristinamycin II_B (blanding av klor- og bromderivater) kan fremstilles på følgende måte:

Til 2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 60 cm³ diklormetan, settes ved 20°C og under argon, 1,3 cm³ diisopropyletylamin og 1,75 g 4-(brommetyl)fenylacetylklorid i løpet av 5 minutter. Etter 16 timers omrøring ved 20°C, vaskes reaksjonsblandingen suksessivt med 2 x 25 cm³ vann og 25 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes så over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte
 30 2,79 g av et orangerfarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 for å gi 1,3 g av et gult faststoff som tas opp i 50 cm³ etylacetat. Den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 25 cm³ av en mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning og tørkes deretter over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for derved å gi 1,04 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(halogenmetyl)fenylacetyl]pristinamycin II_B (blanding av
 35 klor- og bromderivater) i form av en gul olje.

4-(brommetyl)fenylacetylchlorid kan fremstilles i henhold til EP 274 999.

Eksempel 25

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(2-imidazol-1-yl-etoksy)acetyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

Til 0,19 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(2-imidazol-1-yl-etoksy)acetyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 8 cm³ etanol settes ved 20°C 0,26 cm³ av en 1,09N etanolisk metansulfonsyreoppløsning. Etter 10 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en oljeaktig rest som omrøres i 5 cm³ dietyleter. Oppløsningsmidlet fjernes så ved 2,7 kPa. Det således oppnådde faststoff omrøres i 5 cm³ dietyleter og filtreres, vaskes med dietyleter og tørkes ved 2,7 kPa for å gi 0,189 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(2-imidazol-1-yl-etoksy)acetyl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et beigefarvet pulver som smelter nær 115°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (mt : 6H); 1,12 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50-2,25 (mt : 7H); 1,86 (s : 3H); 2,79 (mt : 1H); 2,83 (s : 3H); 3,02 (mt : 1H); 3,26 (mt : 1H); 3,58 (mt : 1H); 3,72 (mt : 1H); 3,80-3,90 (mt : 2H); 4,00-4,15 (mt : 3H); 4,34 (mt : 1H); 4,50-4,60 (mt : 2H); 4,80-4,90 (mt : 2H); 4,90-5,00 (mt : 1H); 4,94 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 5,75-5,95 (mt : 2H); 6,06 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,12 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,65 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,95 (mt : 1H); 7,30 (s stor : 1H); 7,36 (s stor : 1H); 8,12 (s : 1H); 9,18 (s stor : 1H); 14,73 (mf stor : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(2-imidazol-1-yl-etoksy)acetyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 1,3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[2-kloretoksyacetyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 6,5 cm³ dimetylsulfoksyd, settes ved 20°C 0,41 g imidazol og noen krystaller natriumiodid. Etter 4 timers omrøring ved 60°C tilsettes 0,3 g natriumiodid. Etter ytterligere 4 timers omrøring ved 60°C, 72 timer ved 85°C og så 60 timer ved 20°C, helles reaksjonsblandingen på en blanding av 35 cm³ vann og is og tilsettes deretter 0,17 g natriumbikarbonat. Etter filtrering, vasking av faststoffet med vann og tørking i luft oppnås en oljeaktig rest som fortynnes i 30 cm³ diklormetan. Etter konsentrasjon ved 2,7 kPa oppnås 1,23 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi på Amicon® __20-40 Å og det hele elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volum-

forholdet 88:6:6. Man oppnår på denne måte 0,64 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(2-imidazol-1-yl-etoksy)acetyl]pristinamycin II_B i form av et blekgult faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6,5 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,51 (mt : 1H); 3,75-3,90 (mt : 3H); 4,03 (AB grense : 2H); 4,07 (mt : 1H); 4,17 (t, J = 5 Hz : 2H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,24 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,80-5,95 (mt : 1H); 5,87 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,31 (mt : 1H); 6,56 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,01 (s : 1H); 7,08 (s : 1H); 7,59 (s : 1H); 8,12 (s : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[2-kloretoksyacetyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 5,32 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 130 cm³ diklormetan settes ved 20°C 3,1 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 0,61 g 4-dimetylaminopyridin og 2,08 g 2-kloretoksyeddiksyre i oppløsning i 20 cm³ diklormetan. Etter 1 times omrøring ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen og resten vaskes med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa, noe som gi 7,68 g av et orangerfarget faststoff som renses ved flashkromatografi på silikagel Amicon® U __20-40 Å og elueres med diklormetan:etylacetat i volumforholdet 50:50. Man oppnår på denne måte 4,68 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[2-kloretoksyacetyl]pristinamycin II_B i form av hvitt pulver.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,05 (mt : 5H); 1,90 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,26 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,67 (t, J = 6 Hz : 2H); 3,80-3,90 (mt : 1H); 3,83 (t, J = 6 Hz : 2H); 4,05 (mt : 1H); 4,14 (AB grense, J = 13 Hz : 2H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,31 (d stor, J = 9 Hz : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,85-5,95 (mt : 2H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

2-kloretoksyeddiksyre kan fremstilles i henhold til E.J. Corey og Christopher J. Helal, "Tetrahedron Letters", vol. 37, nr. 28, sidene 4837-4840, 1996.

Eksempel 26

5 **(16R)-14-O-{3,3-dimetyl-3-[4,6-dimetyl-2-(4-morfolin-4-yl-butyryloksy)fenyl]-propionyl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B**

Til 1,6 g (16R)-14-O-{3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropional}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i oppløsning i 8 cm³ dimetylsulfoksyd settes ved 20°C og under argon, 0,48 cm³ morfolin. Etter 30 minutters omrøring ved 10 60°C helles reaksjonsblandingen på 300 cm³ av en vann-isblanding. Presipitatet isoleres ved filtrering, skylles med 2 x 20 cm³ destillert vann og oppløses så i 150 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 3 x 20 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,7 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 94:6. Man oppnår et faststoff som, etter omrøring i diisopropyleter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, gir 0,52 g (16R)-14-O-{3,3-dimetyl-3-[4,6-dimetyl-2-(4-morfolin-4-yl-butyryloksy)fenyl]propionyl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i 15 form av et hvitt faststoff som smelter nær 88°C under dekomponering.

20 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,40-1,60 (mt : 1H); 1,56 (s : 3H); 1,58 (s : 3H); 1,75-2,05 (mt : 7H); 1,80 (s : 3H); 2,14 (mt : 1H); 2,25 (s, 3H); 2,40-2,50 (mt : 6H); 2,54 (s : 3H); 2,63 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,70-2,80 (mt : 1H); 2,75 (d, J = 15 Hz : 1H); 2,85 (d, J = 15 Hz : 1H); 2,91 (mt : 1H); 25 3,15 (mt : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,73 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,86 (mt : 1H); 4,01 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,70-4,95 (mt : 1H); 4,77 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,80 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,66 (mt : 1H); 5,71 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,12 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 6,61 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 6,81 30 (s stor : 1H); 8,12 (s : 1H).

(16R)-14-O-{3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropionyl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

35 Til 2,7 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropionsyre i oppløsning i 150 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 1,2 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 2,06 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som

beskrevet i eksempel 1) og 0,07 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 18 timers omrøring filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet vaskes med 4 x 25 cm³ destillert vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 4,6 g av en rest som renses ved to suksessive flashkromatografier og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet først 96:4 og så 97:3. Man oppnår 1,6 g (16R)-14-O-{3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropionyl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et kremfarvet faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,45-2,05 (mt : 12H); 1,79 (s : 3H); 2,13 (mt : 1H); 2,24 (s, 3H); 2,29 (mt : 2H); 2,54 (s : 3H); 2,70-2,90 (mt : 5H); 2,91 (mt : 1H); 3,15 (mt : 1H); 3,45 (mt : 1H); 3,56 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,01 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,75-4,95 (mt : 1H); 4,77 (dd, J=10 og 2 Hz : 1H); 4,80 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,60-5,75 (mt : 2H); 5,81 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,92 (mt : 1H); 6,13 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,59 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 6,82 (d, J = 1,5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropionsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 2,3 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropanal i oppløsning i 200 cm³ aceton settes dråpevis og ved 20°C en oppløsning av 1 g kaliumpermanganat i en blanding av 46 cm³ destillert vann og 30 cm³ aceton. Etter 24 timers omrøring settes reaksjonsblandingen til 100 cm³ destillert vann, surgjøres til pH 1-2 ved tilsetning av en vandig 1N saltsyreoppløsning og ekstraheres så med 5 x 100 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår 2,7 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropionsyre i form av en farveløs olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm); (2 konformerer i forholdet 80:20): 1,58 og 1,59 (2 s : 6H til sammen); 2,23 og 2,24 (2 s : 3H til sammen); 2,29 (mt : 2H); 2,54 og 2,55 (2 s : 3H til sammen); 2,78 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,84 og 2,87 (2 s : 2H til sammen); 3,55 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 6,57 og 6,59 (2 s store : 1H til sammen); 6,81 og 6,83 (2 s store : 1H til sammen).

3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropanal kan fremstilles på følgende måte:

Til 3,1 g pyridiniumklorkromat i suspensjon i 900 cm³ diklormetan settes dråpevis, ved 24°C, 2,5 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropan-1-ol i oppløsning i 160 cm³ diklormetan. Etter 2 timers omrøring ved 24°C filtreres reaksjonsblandingen på 630 g silikagel med granulometri 0,063-0,2 mm, idet det suksessivt elueres med ren diklormetan, deretter med diklormetan:etylacetat i volumforholdet 80:20. Man oppnår på denne måte 2,4 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropanal i form av en farveløs, viskøs olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm); (2 konformerer i forholdet 80:20): 1,57 (s : 6H); 2,25 (s : 3H); 2,29 (mt : 2H); 2,55 (s : 3H); 2,78 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,80-2,90 (mt : 2H); 3,56 (t, J = 6 Hz : 2H); 6,59 og 6,61 (2 s store : 1H til sammen); 6,85 og 6,87 (2 s store : 1H til sammen); 9,55 (s stor : 1H).

3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropan-1-ol kan fremstilles på følgende måte:

Til 5,4 g 2-{3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1,1-dimetylpropyl}-3,5-dimetylphenol-4-brombutyrat i oppløsning i 60 cm³ diklormetan settes dråpevis ved 0°C og under argon, 2,24 cm³ trietylamintrifluorhydrat. Etter 42 timers omrøring ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen over 750 g silikagel med granulometri 0,063-0,2 mm, idet det suksessivt elueres med diklormetan og så med diklormetan:etylacetat i volumforholdet 90:10. Man oppnår på denne måte 2,6 g 3-[2-(4-brombutyryloksy)-4,6-dimetylfenyl]-3,3-dimetylpropan-1-ol i form av en farveløs, viskøs olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm); (2 konformerer i forholdet 80:20): 1,50 og 1,52 (2 s : 6H til sammen); 2,00-2,10 (mt : 2H); 2,23 og 2,24 (2 s : 3H til sammen); 2,30 (mt : 2H); 2,54 (s : 3H); 2,78 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,50-3,60 (mt : 4H); 6,55 og 6,56 (2 s store : 1H til sammen); 6,82 og 6,84 (2 s store : 1H til sammen).

2-{3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1,1-dimetylpropyl}-3,5-dimetylphenol-4-brombutyrat kan fremstilles på følgende måte:

Til 3,22 g 2-{3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1,1-dimetylpropyl}-3,5-dimetylphenol i oppløsning i 60 cm³ tetrahydrofuran settes ved 0°C og under argon og i små porsjoner, 0,32 g 75 %-ig natriumhydrid i mineralolje og så, 15 minutter senere, 1,16 cm³ 4-brombutyrylchlorid. Etter 40 minutters omrøring tilsettes 100 cm³ eter, 10 cm³ destillert vann og 10 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Etter omrøring dekanteres den organiske fase, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som filtreres på 75 g silikagel med granulometri 0,063-0,2 mm, idet det suksessivt elueres med cykloheksan og så med cykloheksan:etylacetat i volumforholdet 90:10. Man oppnår på denne måte 2 g 2-{3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1,1-dimetylpropyl}-3,5-dimetylphenol-4-brombutyrat i form av en farveløs olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm); (2 konformerer i forholdet 80:20): 0,00 og 0,03 (2 s : 6H til sammen); 0,87 og 0,89 (2 s : 9H til sammen); 1,45-1,55 (mt : 6H); 2,05 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,24 og 2,25 (2 s : 3H til sammen); 2,31 (mt : 2H); 2,54 (s : 3H); 2,77 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 3,40-3,65 (mt : 4H); 6,56 og 6,58 (2 s store : 1H til sammen); 6,81 og 6,83 (2 s store : 1H til sammen).

2-{3-(tert-butyldimetylsilyloksy)-1,1-dimetylpropyl}-3,5-dimetylphenol kan fremstilles i henhold til K.L. Amsberry, A.E. Gerstenberger, R.T. Borchardt, "Pharm. Res.", 1991, 8(4), 455-61.

Eksempel 27

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)butyryl]pristinamycin II_B-metansulfonat

Til 0,453 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)butyryl]pristinamycin II_B i oppløsning i 10 cm³ etanol settes ved 20°C 6,58 cm³ av en etanolisk 0,1N metansulfonsyreoppløsning. Etter 10 minutters omrøring blir reaksjonsblandingen konsentrert til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 10 cm³ etyleter. Etter filtrering, vasking av faststoffet med 4 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, oppnås 0,506 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)butyryl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et hvitt faststoff som smelter nær 122°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,60-2,00 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 4H); 2,48 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 2,82 (s : 3H); 2,88 (mt : 2H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,13 (mt : 2H); 3,23 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,45-3,60 (mt : 3H); 3,82 (mt : 1H); 3,95-4,20 (mt : 5H);

4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3,5 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,28 (d, J = 10 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 2H); 5,84 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 6,09 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,11 (s : 1H).

5

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)butyryl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 1,3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 35 cm³ diklormetan settes ved 20°C, 0,512 g 4-(morfolin-4-yl)-smørsyrehydroklorid og 0,343 cm³ trietylamin i oppløsning i 35 cm³ diklormetan, 0,503 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,03 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 16 timers omrøring ved 20°C konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten tas opp i 10 cm³ diklormetan og filtreres. Filtratet fortynnes med 40 cm³ diklormetan, vaskes med 50 cm³ vann og tørkes så over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1 g av et gult faststoff som renses ved flash-kromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 98:1:1 → 96:2:2 → 94:3:3. Man oppnår på denne måte 0,584 g av et hvitt faststoff som tas opp i 20 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 20 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for etter omrøring i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, å gi 0,524 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(morfolin-4-yl)butyryl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 100°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,60-2,05 (mt : 7H); 1,89 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,23 (mt : 1H); 2,35 (mt : 4H); 2,43 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,71 (mt : 4H); 3,85 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

35

4-(morfolin-4-yl)smørsyrehydroklorid kan fremstilles i henhold til Raj K. Razdan, Barbara Zitko Terris, Harry G. Pars, "J. Med. Chem.", 1976, 19(4), 454-461.

Eksempel 28**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(4-imidazol-1-yl-butyryl)pristinamycin II_B**

Til 600 mg (16R)-14-O-(4-brombutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i oppløsning i 2,5 cm³ dimetylformamid settes 150 mg imidazol. Etter 4 timers omrøring ved 60°C tilsettes 0,5 g ytterligere imidazol og omrøringen fortsettes i 2 timer ved 65°C. Blandingen konsentreres ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 20 cm³ destillert vann og 25 cm³ diklormetan. Den organiske fase dekanteres og vaskes med 2 x 20 cm³ destillert vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,13 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 og så 95:5. Man oppnår på denne måte 325 mg av et produkt som omrøres i dietyleter, filtreres og tørkes ved 20°C og 70 Pa for å gi 248 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-imidazol-1-yl-butyryl]pristinamycin II_B i form av et beigeifarvet faststoff som smelter ved 125°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,60-2,05 (mt : 5H); 1,90 (s : 3H); 2,00-2,35 (mt : 2H); 2,08 (mt : 2H); 2,26 (mt : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6,5 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,94 (mt : 1H); 4,01 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,28 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,78 (mt : 1H); 5,84 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,09 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,91 (s 1H); 7,07 (s : 1H); 7,44 (s, 1H); 8,12 (s : 1H).

(16R)-14-O-(4-brombutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 150 cm³ diklormetan settes 2,64 cm³ trietylamin og deretter 2,3 cm³ 4-bromsmørsyreklorid. Etter 18 timers omrøring ved 25°C tilsettes 1,32 cm³ trietylamin og ytterligere 1,15 cm³ 4-bromsmørsyreklorid. Reaksjonsblandingen omrøres i 2 timer ved 25°C og vaskes så med 2 x 100 cm³ destillert vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 8,19 g av en brun olje som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte 3,4 g av et produkt som omrøres i diisopropyleter, filtreres, tørkes og renses igjen ved flashkromatografi og elueres med

diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i diisopropyleter, filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa, 1,32 g (16R)-14-O-(4-brombutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitaktig faststoff som benyttes som sådant.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,35 (mt : 2H); 2,17 (mt : 2H); 2,49 (mt : 2H); 2,77 (mt : 1H); 2,99 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,45-3,55 (mt : 1H); 3,47 (t, J = 6,5 Hz : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,13 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 5,93 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 15 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

10

15

Eksempel 29

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl]butyryl}pristinamycin II_B

Til 680 mg (16R)-14-O-(4-brombutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 28) i oppløsning i 3 cm³ dimetylformamid settes 590 mg 1-(pyrrolidinokarbonylmetyl)piperazin. Etter 4 timers omrøring ved 60°C konsentreres blandingen ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 40 cm³ destillert vann og 20 cm³ diklormetan. Etter tilsetning av natriumklorid dekanteres den vandige fase og ekstraheres så med 2 x 20 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1 g av et kastanjefarvet faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår på denne måte 650 mg av et produkt som omrøres i dietyleter 1 time, filtreres og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 413 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl]-butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitaktig faststoff som smelter ved 128°C.

25

30

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,60-2,05 (mt : 11H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,35 (mt : 2H); 2,32 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,40 (mf : 2H); 2,50-2,70 (mf : 8H); 2,75 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,12 (s : 2H); 3,24 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 5H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,09

35

(demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,29 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,83 (dd, $J = 17 \text{ og } 1,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,05 (mt : 1H); 6,18 (d, $J = 16 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,52 (dd, $J = 17 \text{ og } 5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,12 (s : 1H).

5 **Eksempel 30**

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(morfolin-4-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

Til 0,79 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(morfolin-4-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 15 cm³ etanol settes ved 20°C 11 cm³ av en 0,1N etanolisk metan-
 10 sulfonsyreoppløsning. Etter 20 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 10 cm³ eter. Etter filtrering, skylling av faststoffet med 5 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa og 20°C oppnås 0,89 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(morfolin-4-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et hvitaktig faststoff som smelter nær 120°C under dekompo-
 15 nering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,85 (d, $J = 6,5 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 0,94 (d, $J = 6,5 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 1,03 (d, $J = 6,5 \text{ Hz} : 3\text{H}$); 1,45-1,70 (mt : 5H); 1,70-2,25 (mt : 6H); 1,77 (s : 3H); 2,32 (s : 3H); 2,39 (t, $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 2,77 (mt :
 20 1H); 2,95-3,50 (mt : 8H); 3,50-3,70 (mt : 4H); 3,80 (mt : 1H); 3,90-4,05 (mt : 3H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,42 (d, $J = 9,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,62 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,80 (d stor, $J = 16 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,18 (d, $J = 16 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,62 (dd, $J = 16 \text{ og } 4 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,15 (mt : 1H); 8,52 (s : 1H); 9,46 (mf stor : 1H).

25

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(morfolin-4-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(5-klorpentanoyl)pristinamycin II_B i oppløs-
 30 ning i 30 cm³ tetrahydrofuran settes ved 20°C 0,46 g natriumiodid og 0,54 cm³ morfolin. Etter 27 timers omrøring under tilbaketilbakep tilsettes ytterligere 0,54 cm³ morfolin. Etter 16 timers ytterligere omrøring under tilbaketilbakep tilsettes 1 cm³ dimetylformamid og 0,54 cm³ morfolin. Etter ytterligere 24 timers omrøring under tilbaketilbakep fortynnes reaksjonsblandingen med 20 cm³ diklormetan og vaskes med 5 cm³ vann. Den organiske fase
 35 dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 50 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, vaskes med 3 x 150 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2 g av en rest som renses ved flash-

kromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 92:4:4. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, 0,81 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(morfolin-4-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B i form av et beigefarvet faststoff.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,52 (mt : 2H); 1,55-2,05 (mt : 7H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,35 (mt : 2H); 2,32 (mt : 4H); 2,42 (mf : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,72 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,86 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 2H); 5,82 (dd, J = 16,5 og 2 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16,5 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

15

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(5-klorpentanoyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 4 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 100 cm³ diklormetan settes ved 28°C, 2,1 cm³ trietylamin, 2 cm³ 5-klorpentanoylchlorid og 0,18 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 2 timers omrøring ved 28°C helles reaksjonsblandingen på 100 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 100 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, vaskes med 2 x 200 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 6 g av et kastanjefarvet faststoff som renses ved flash-kromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 998:2. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, 3,77 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(5-klorpentanoyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

30

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 9H); 1,89 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,24 (mt : 1H); 2,33 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,55 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17

35

og 2 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

Eksempel 31

5 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(imidazol-1-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

Til 0,66 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(imidazol-1-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 10 cm³ etanol settes ved 20°C, 10,2 cm³ av en 0,095N etanolisk metansulfonsyreoppløsning. Etter 10 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 20 cm³ eter. Etter filtrering, vasking av faststoffet med 5 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa oppnås 0,712 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(imidazol-1-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et gult faststoff som smelter nær 126°C under dekomponering.

15 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,85 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,94 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,03 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,40-1,60 (mt : 3H); 1,70-2,30 (mt : 8H); 1,76 (s : 3H); 2,32 (s : 3H); 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,10-3,40 (mt : 2H); 3,58 (mt : 1H); 3,67 (mt : 1H); 3,80 (mt : 1H); 20 3,97 (mt : 1H); 4,21 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,65-4,80 (mt : 2H); 5,08 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,40 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,61 (mt : 1H); 5,73 (mt : 1H); 5,80 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 7,72 (s stor : 1H); 7,80 (s stor : 1H); 8,15 (t, J = 6 Hz : 1H); 8,52 (s : 1H); 9,14 (s stor : 1H).

25 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(imidazol-1-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 1,4 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(5-klorpentanoyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 30) i oppløsning i 20 cm³ tetrahydrofuran settes ved 20°C 30 0,29 g imidazol og 0,32 g natriumiodid. Etter 20 timers omrøring under tilbakeløp tilsettes 1 cm³ dimetylformamid og 0,29 g imidazol. Etter 8,5 timers ytterligere omrøring under tilbakeløp tilsettes 0,29 g imidazol. Etter ytterligere 15,5 timers omrøring under tilbakeløp fortynnes reaksjonsblandingen med 50 cm³ diklormetan og vaskes så med 35 100 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 50 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,6 g av et orangerfarvet faststoff som

renses ved to suksessive flashkromatografier med eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i etyleter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, 0,66 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[5-(imidazol-1-yl)pentanoyl]pristinamycin II_B i form av et gult faststoff.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,11 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,60-2,05 (mt : 9H); 1,90 (s : 3H); 2,10-2,25 (mt : 2H); 2,31 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,76 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,25 (dt, J = 17 og 5,5 Hz : 1H); 3,51 (mt : 1H); 3,84 (mt : 1H); 3,94 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,56 (mt : 1H); 4,75-4,90 (mt : 2H); 5,06 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,24 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 2H); 5,90 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,17 (d, J = 15 Hz : 1H); 6,52 (mt : 1H); 6,57 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,89 (s : 1H); 7,45 (s : 1H); 8,10 (s : 1H).

10

15

Eksempel 32

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{5-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)-piperazin-1-yl]pentanoyl}pristinamycin II_B

Til 1,8 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(5-klorpentanoyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 30) i oppløsning i 20 cm³ dimetylformamid settes ved 20°C 1,1 (pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin og 0,42 g natriumiodid. Etter 27,5 timers omrøring ved 50°C tilsettes 0,55 g (pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin. Etter 27,5 timers ytterligere omrøring ved 54°C konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som fortynnes i 100 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 4 x 300 cm³ vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,61 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol 95:5. Man oppnår på denne måte, etter omrøring i pentan, filtrering og tørking ved 2,7 kPa, 0,726 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{5-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)-piperazin-1-yl]pentanoyl}pristinamycin II_B i form av et beigefarvet faststoff som smelter nær 100°C under dekomponering.

25

30

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,51 (mt : 2H); 1,55-1,80 (mt : 3H); 1,75-2,05 (mt : 8H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,23 (mt : 1H); 2,25-2,40 (mt : 4H); 2,50 (mf : 4H); 2,58 (mf : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,11 (s : 2H); 3,24 (mt : 1H); 3,45-3,55 (mt : 5H); 3,86 (mt :

35

1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,09 (demultiplikert dublett, $J_{HF} = 48$ Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,83 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 6,04 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

Eksempel 33

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropankarbonyl]pristinamycin II_B, blanding av to diastereoisomerer i forholdet 50:50.

Til 2,1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 80 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 1,1 g (RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylsyre, 1,24 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 073 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 16 timers omrøring filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 4,2 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2 → 95:5. Man oppnår et faststoff som omrøres i diisopropyleter, filtreres og tørkes ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 1,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropankarbonyl]pristinamycin II_B, i form av en blanding av de to diastereoisomerer i andelen 50:50, i form av et hvitaktig pulver.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm). Man observerer nærværet av to diastereoisomerer i forholdet 50:50: 0,77 (mt : 1H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,24 (mt : 1H); 1,41 (mt : 1H); 1,52 (mt : 1H); 1,60-2,05 (mt : 5H); 1,87 (s : 3H); 2,05-2,45 (mt : 4H); 2,50 (mf : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,29 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,73 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,84 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, $J_{HF} = 48$ Hz : 1H); 5,30 (mt : 1H); 5,70-5,85 (mt : 3H); 5,96 og 6,03 (2 mts : 1H til sammen); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (mt : 1H); 8,12 (s, 1H).

(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 1,0 g etyl-(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylat i oppløsning i 50 cm³ etanol settes ved 20°C, 10 cm³ av en 1N vandig natriumhydroksydoppløs-

ning. Etter 2 timers omrøring ved 80°C konsentreres etanolen ved 2,7 kPa og den vandige restfase vaskes med 50 cm³ etylacetat. Den vandige fase justeres til pH lik 6 ved tilsetning av en vandig 1N saltsyreoppløsning og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten tas to ganger opp i 50 cm³ toluen og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten tas opp i 50 cm³ etanol ved 50°C, uoppløselige stoffer fjernes ved filtrering og filtratet konsentreres ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 0,9 g (RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylysyre i form av et gul olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,68 (mt : 1H); 1,20 (mt : 1H); 1,46 (mt : 1H); 1,56 (mt : 1H); 2,28 (dd, J = 13 og 8 Hz : 1H); 2,60 (dd, J = 13 og 5 Hz : 1H); 2,66 (mf : 2H); 2,77 (mf : 2H); 3,78 (t, J = 5 Hz : 4H).

Etyl-(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til 2,82 g etyl-(RR,SS)-trans-2-formyl-1-cyklopropan-karboksylat i oppløsning i 100 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 1,74 cm³ morfolin og 6,36 g natrium-tris(acetato-O)hydridborat. Etter 4 timers omrøring tilsettes 100 cm³ destillert vann. Etter omrøring dekanteres den organiske fase og den vaskes så med 100 cm³ destillert vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 1,1 g etyl-(RR,SS)-trans-2-(morfolinometyl)-1-cyklopropan-karboksylat i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,76 (mt : 1H); 1,20-1,35 (mt : 4H); 1,44 (mt : 1H); 1,54 (mt : 1H); 2,31 (dd, J = 13 og 7 Hz : 1H); 2,36 (dd, J = 13 og 7 Hz : 1H); 2,50 (t stor, J = 5 Hz : 4H); 3,73 (t, J = 5 Hz : 4H); 4,13 (mt : 2H).

Eksempel 34

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[6-(imidazol-1-yl)heksanoyl]pristinamycin II_B

Til 1,42 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(6-bromheksanoyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 7 cm³ dimetylsulfoksyd settes ved 20°C, 0,34 g imidazol og noen krystaller natriumiodid. Etter 2 timers omrøring ved 53°C og 16 timer ved 20°C, helles reaksjonsblandingen på 35 cm³ vann og det hele filtreres på en glassfritte. Det uoppløselige vaskes med vann og oppløses i 70 cm³ etylacetat. Den resulterende oppløsning ekstraheres med 25 cm³ av en 0,1N vandig saltsyreoppløsning. Den vandige fase dekanteres og ekstraheres med 10 cm³ etylacetat og nøytraliseres deretter med 0,5 cm³ av en 5N

vandig natriumhydroksydoppløsning. Den vandige fase ekstraheres så med 2 x 25 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1 g av et blekgult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril 88:6:6. Man oppnår 5 0,59 g av et hvitt faststoff som tas opp i 5 cm³ diklormetan. Den organiske fase filtreres over Celite®. Denne Celite® skylles med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 0,58 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[6-(imidazol-1-yl)heksanoyl]-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 90°C under dekomponering.

10

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,27 (mt : 2H); 1,60-2,10 (mt : 5H); 1,63 (mt : 2H); 1,78 (mt : 2H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,25 (mt : 2H); 2,27 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,75 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,25 (dt, J = 17 og 5 Hz : 1H); 15 3,51 (mt : 1H); 3,82 (mt : 1H); 3,94 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,08 (mt : 1H); 4,58 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,07 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,20 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 2H); 5,90 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,56 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,90 (s : 1H); 7,10 (s : 1H); 7,45 (s : 1H); 8,12 (s : 1H).

20

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(6-bromheksanoyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 5,32 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 150 cm³ diklormetan settes ved 28°C, 1,7 cm³ trietylamin og 25 1,8 cm³ 6-bromheksanoylklorid. Etter 21,5 timers omrøring ved 23°C tilsettes 0,43 cm³ trietylamin og 0,45 cm³ 6-bromheksanoylklorid. Etter ytterligere 21 timers omrøring ved 28°C helles reaksjonsblandingen på 50 cm³ vann. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 8,05 g av et brunt faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklor- 30 metan:metanol:acetonitril i volumforholdet 96:2:2. Man oppnår på denne måte 5,6 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(6-bromheksanoyl)pristinamycin II_B i form av et blekgult faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,48 (mt : 2H); 1,60-2,05 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,24 (mt : 1H); 2,31 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,76

(mt : 1H); 2,99 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,41 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,49 (mt : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,95 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 4 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

Eksempel 35

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[6-[4-metylpiperazin-1-yl]heksanoyl]pristinamycin II_B

Til 1,42 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(6-bromheksanoyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 34) i oppløsning i 7 cm³ dimetylsulfoksyd, settes ved 20°C, 0,67 cm³ N-metylpiperazin. Etter 0,5 timers omrøring ved 60°C helles reaksjonsblandingen på 35 cm³ isvann og ekstraheres med 50 cm³ diklormetan.

Den organiske fase vaskes med 25 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat og filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,2 g av et orangerfarvet faststoff som oppløses i 30 cm³ etylacetat. Den resulterende oppløsning ekstraheres suksessivt med 20 cm³ av en 0,1N vandig saltsyreoppløsning og 10 cm³ vann. De vandige faser forenes og nøytraliseres med 0,4 cm³ av en 5N vandig natriumhydroksyduppløsning. Den vandige fase ekstraheres med 2 x 25 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 0,94 g av et gult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 90:10. Man oppnår på denne måte 0,27 g av et hvitt faststoff som tas opp i 5 cm³ diklormetan. Den organiske fase filtreres over Celite®. Denne Celite® skylles med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 0,26 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)heksanoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 95°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,33 (mt : 2H); 1,51 (mt : 2H); 1,55-2,05 (mt : 7H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,65 (mt : 14H); 2,29 (s : 3H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,10 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz :

1H); 5,98 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

Eksempel 36

5 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{6-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl]heksanoyl}pristinamycin II_B

Til 1,35 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(6-bromheksanoyl)pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 34) i oppløsning i 7 cm³ dimetylsulfoksyd, settes ved 20°C 1,18 g (pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin. Etter 3 timers omrøring ved 60°C
 10 helles reaksjonsblandingen på 35 cm³ isvann og ekstraheres så med 2 x 25 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,53 g av en gummiaktig rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 90:10. Man oppnår 0,96 g av en klebrig gummi som tas opp i 10 cm³ diklormetan. Denne oppløsning filtreres på Celite®. Denne Celite® skylles med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en gummi som omrøres suksessivt i dietyleter og pentan. Etter filtrering og etterfølgende tørking under redusert trykk ved 2,7 kPa, oppnås 0,78 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{6-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl]heksanoyl}pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som smelter nær
 15 20 80°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,32 (mt : 2H); 1,50 (mt : 2H); 1,60-2,05 (mt : 11H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,40 (mt : 6H); 2,50 (mf : 4H); 2,59 (mf : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (mt : 1H); 3,12 (s : 2H); 3,24 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 5H); 3,86 (mt : 1H); 4,05 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 6,02 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).
 25 30

Eksempel 37

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[7-(imidazol-1-yl)heptanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat

35 Til 1,96 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[7-(imidazol-1-yl)heptanoyl]pristinamycin II_B i oppløsning i 10 cm³ etanol, settes ved 20°C, 2,7 cm³ av en 1N etanolisk metansulfonsyreoppløsning. Etter 10 minutters omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til

tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som omrøres i 10 cm³ eter. Etter filtrering, vasking av faststoffet med 5 cm³ etyleter og tørking ved 2,7 kPa oppnås 2,13 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[7-(imidazol-1-yl)heptanoyl]pristinamycin II_B-metansulfonat i form av et kremfarvet faststoff som smelter nær 110°C under dekomponering.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,98 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,25-1,45 (mt : 4H); 1,55-2,05 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,28 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,85 (s : 3H); 3,00 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,51 (mt : 1H); 3,84 (mt : 1H); 4,05 (mt : 1H); 4,18 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 4,49 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,09 (de-
multiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,28 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 2H); 5,84 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,13 (mt : 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,13 (s : 1H); 7,41 (s : 1H); 8,12 (s : 1H); 8,92 (s : 1H).

10

15

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[7-(imidazol-1-yl)heptanoyl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 3,2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 100 cm³ diklormetan settes ved 23°C, 1,49 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 0,075 g 4-dimetylamino-pyridin, 1,68 g 7-(imidazol-1-yl)heptansyrehydroklorid og 1 cm³ trietylamin. Etter 84 timers omrøring ved 23°C filtreres reaksjonsblandingen og uoppløselige stoffer skylles med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en oljeaktig rest som fortynnet i 100 cm³ etylacetat. Den resulterende oppløsning vaskes suksessivt med 2 x 40 cm³ vann og 40 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning og ekstraheres med 60 cm³ av en 0,1N vandig saltsyreoppløsning. Den vandige fase ekstraheres deretter med 20 cm³ etylacetat, pH-verdien justeres til 8 ved tilsetning av 6 cm³ av en 1N vandig natriumhydroksydoopløsning og det hele ekstraheres med 2 x 40 cm³ etylacetat. De organiske faser forenes, vaskes med en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 3,05 g av et blekgult faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 86:7:7. Man oppnår på denne måte 2,58 g av et faststoff som tas opp i 10 cm³ diklormetan. Denne oppløsning filtreres over Celite®. Denne Celite® skylles med diklormetan. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 2,58

20

25

30

35

g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[7-(imidazol-1-yl)heptanoyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 80°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,25-1,40 (mt : 4H); 1,55-2,05 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,27 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,85 (mt : 1H); 3,93 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,09 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,29 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 2H); 5,83 (dd, J = 16,5 og 2 Hz : 1H); 6,17 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 15 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16,5 og 5 Hz : 1H); 6,90 (s : 1H); 7,06 (s : 1H); 7,45 (s : 1H); 8,12 (s : 1H).

7-(imidazol-1-yl)heptansyrehydroklorid kan fremstilles i henhold til Kinji Iizuka et al., "J. Med. Chem.", vol. 24, nr. 10, sidene 1139-1148 (1981).

Eksempel 38

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(4-metylpiperazin-1-yl)karbonylacetyl-pristinamycin II_B

Til 2,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 100 cm³ diklormetan, settes ved 20°C og under argon, 1,74 g 4-metylpiperazin-1-yl-karbonyllediksyre, 1,44 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,09 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 18 timers omrøring settes reaksjonsblandingen til 50 cm³ diklormetan, uoppløselig materiale filtreres av og det hele vaskes med 4 x 50 cm³ destillert vann. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten på 3,4 g renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforhold 97:3 → 92:8. Man oppnår et hvitt faststoff som etter omrøring i dietyleter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa gir 1,3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl-acetylpristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,00 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,25-2,35 (mt : 1H); 2,31 (s : 3H); 2,40 (mt : 1H); 2,76 (mt : 1H); 3,01 (dt, J = 16 og 6 Hz : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 5H); 3,66 (mt : 2H); 3,87 (mt : 1H); 4,05 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,14 (demultiplikert dublett,

$J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,34 (d, $J = 9,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,77 (mt : 1H); 5,82 (dd, $J = 16$ og $2 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,88 (dt, $J = 9,5$ og $5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,95 (mt : 1H); 6,20 (d, $J = 16 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,51 (dd, $J = 16$ og $4 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,12 (s, 1H).

- 5 4-metylpiperazin-1-yl-karbonyleddiksyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 4,5 g etyl-4-metylpiperazin-1-yl-karbonylacetat i oppløsning i 100 cm³ etanol settes ved 20°C, 23 cm³ 0,1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter 24 timers omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Den oppnådde rest tas
 10 opp i 50 cm³ destillert vann og oppløsningen vaskes med 4 x 50 cm³ diklormetan. Den vandige fase bringes til pH 5-6 ved tilsetning av vandig 1N saltsyreoppløsning, ekstraheres med 2 x 50 cm³ diklormetan og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Tre ganger tas resten opp i 100 cm³ toluen og bringes til tørr tilstand under de samme betingelser. Man oppnår 4,6 g av en gul pastaformig rest som omrøres i 50 cm³ etanol
 15 nær 60°C. Uoppløselige stoffer elimineres ved filtrering og filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 3,5 g 4-metylpiperazin-1-yl-karbonyleddiksyre i form av en klebrig, hygroskopisk masse som benyttes som den er.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 2,21 (s : 3H); 2,29 (t, $J = 5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 2,34 (t, $J = 5 \text{ Hz} : 2\text{H}$); 3,30-3,50 (mt : 4H); 3,39 (s : 2H).
 20

Etyl-4-metylpiperazin-1-yl-karbonylacetat kan fremstilles i henhold til H. Morren, S. Trolin, R. Denayer, E. Grivsky, "Bull. Soc. Chim. Belg.", 1950, 59, 228-232.

25 **Eksempel 39**

(16R)-14-O-[4-karboksybutyryl]-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B

Til 400 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 2 cm³ pyridin settes ved 20°C, 258 mg glutarsyreanhydrid og 84,5 mg 4-dimetylaminopyridin. Etter 20 timers omrøring fordampes pyridinet ved 2,7
 30 kPa og den oppnådde olje tas opp i 20 cm³ etylacetat. Den resulterende oppløsning vaskes med 2 x 10 cm³ destillert vann og så med 0,1N vandig saltsyreoppløsning. Den vandige fase ekstraheres med etylacetat og dekanteres. Den organiske fase vaskes med destillert vann og så med 2 x 2 cm³ av en mettet natriumkloridoppløsning. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr
 35 tilstand ved 2,7 kPa for å gi et klart, gult faststoff som omrøres i 20 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 263 mg av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet

97:3 for å gi 100 mg (16R)-14-O-[4-karboksybutyryl]-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter ved 98°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,55-2,05 (mt : 7H); 1,89 (s : 3H); 2,17 (mt : 1H); 2,25 (mt : 1H); 2,37 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,00 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,25 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,86 (mt : 1H); 4,08 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,13 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,83 (dd, J = 17 og 2 Hz : 1H); 5,97 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,14 (s : 1H).

Eksempel 40

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]-pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 615 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]pristinamycin II_B oppløst i 6 cm³ metylisobutylketon, settes en 3N eteroppløsning av saltsyre inntil det oppnås et rikelig presipitat. Dette filtreres av, skylles med 2 x 2 cm³ metylisobutylketon og så med 3 x 10 cm³ dietyleter. Etter tørking ved 50°C og 90 Pa oppnås 600 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt pulver som smelter ved 160°C.

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

I en 3-halskolbe anbringes, under nitrogen, 450 mg 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 470 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 140 mg 4-dimetylamino-pyridin og så 20 cm³ diklormetan. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 48 timer. Reaksjonsblandingen fortynnes deretter med 10 cm³ diklormetan og helles så i 50 cm³ destillert vann. Den oppnådde blanding filtreres på bomull. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 2 x 5 cm³ diklormetan. De organiske faser samles, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,66 g av en blanding som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår på denne måte 975 mg av et produkt

som omrøres i 10 cm³ etyleter, filtreres og tørkes og renses så igjen ved flashkromatografi og elueres med etylacetat:metanol i volumforholdet 93:7. Fraksjonene konsentreres for å gi et faststoff som tas opp i 10 cm³ dietyleter og omrøres i 30 minutter. Det oppnådde hvite faststoff filtreres, skylles med dietyleter og tørkes så ved 50°C og 90 Pa for å gi 500 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-propionyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver som smelter ved 130°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,20-2,45 (mt : 5H); 2,31 (s : 3H); 2,50-2,75 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 1H); 3,50 (mt : 2H); 3,63 (mt : 2H); 3,87 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,14 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,33 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,81 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 20 cm³ dioksan settes 1,17 g ravsyreanhydrid og deretter 1,19 cm³ N-metylpiperazin. Etter 18 timers omrøring ved omgivelsestemperatur blir det oppnådde presipitat filtrert, skyllet suksessivt med en minimal mengde dioksan og så med 2 x 10 cm³ aceton og med 10 cm³ dietyleter. Etter tørking under redusert trykk ved 2,7 kPa oppnås 1,09 g 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre i form av et hvitt faststoff som smelter ved 114°C.

Eksempel 41

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{3-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl-karbonyl]-propionyl}pristinamycin II_B

Man arbeider som i eksempel 40, men går ut fra 240 mg 4-okso-4-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]smørsyre, 400 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 190 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 46 mg 4-dimetylaminopyridin og så 6 cm³ diklormetan. Etter 66 timers omrøring og behandling analogt eksempel 40 oppnås 655 mg av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man isolerer et faststoff som omrøres i 20 minutter i 4 cm³ dietyleter. Det oppnådde hvite faststoff filtreres, skylles med dietyleter og tørkes så ved 50°C og 90 Pa for å gi 308 mg (16R)-16-des-

okso-16-fluor-14-O-{3-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl-karbonyl]propionyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver som smelter nær 140°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,30 (mt : 1H); 2,55-2,80 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 3,00 (mt : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,46 (mt : 1H); 3,51 (mt : 2H); 3,63 (mt : 4H); 3,75 (mt : 2H); 3,87 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,14 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,34 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,60-6,70 (mt : 2H); 7,52 (mt : 1H); 8,12 (s : 1H); 8,21 (dd, J = 5 og 1,5 Hz : 1H).

4-okso-4-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]smørsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 15 cm³ dioksan settes 0,97 g ravsyreanhydrid og så 1,5 cm³ 1-(2-pyridyl)piperazin. Etter 4,5 timers omrøring ved 20°C fordampes oppløsningsmidlet ved 2,7 kPa og 20°C for å gi et faststoff som omkrystalliseres varmt fra 33 cm³ aceton. Etter filtrering skylles faststoffet suksessivt med en minimal mengde aceton og med dietyleter, tørkes ved 2,7 kPa og 20°C og man oppnår 986 mg 4-okso-4-[4-(pyridin-2-yl)piperazin-1-yl]smørsyre i form av et hvitt faststoff som smelter ved 134°C.

Eksempel 42

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{3-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]propionyl}pristinamycin II_B

Ved å arbeide som i eksempel 40, men ved å gå ut fra 750 mg 4-okso-4-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]smørsyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 190 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 60 mg 4-dimetylaminopyridin og så 20 cm³ diklormetan. Etter 25 timers omrøring tilsettes ytterligere 95 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 95 mg 4-dimetylaminopyridin og deretter fortsettes omrøringen i 19 timers. Etter behandling oppnås 1,54 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Fraksjonene konsentreres for å gi 530 mg av et faststoff som tas opp i 5 cm³ dietyleter. Det oppnådde faststoff filtreres, skylles med dietyleter og tørkes ved 50°C og 90 Pa for å gi 480 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-

O-{3-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]propionyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver som smelter ved 132°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,65-2,05 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,14 (mt : 1H); 2,28 (mt : 1H); 2,45-2,75 (mt : 8H); 2,76 (mt : 1H); 3,00 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,14 (s : 2H); 3,25 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 7H); 3,66 (mt : 2H); 3,87 (mt : 1H); 4,05 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,81 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,33 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

4-okso-4-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]]smørsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til en kolbe som holdes under nitrogen settes 20 cm³ dioksan, 0,72 g ravsyreanhydrid og så 1,5 cm³ 95 %-ig 1-(pyrrolidinokarbonylmetyl)piperazin. Etter 4,75 timers omrøring ved omgivelsestemperatur fordampes oppløsningsmidlet ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 2,4 g 4-okso-4-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]]smørsyre i form av en blekgul pasta som benyttes videre som den er.

Eksempel 43

(16R)-16-desokso-14-O-[3-(2-dimetylaminoetylkarbamoyl)propionyl]-16-fluor-pristinamycin II_B

Ved å arbeide som i eksempel 40, men ved å gå ut fra 170 mg N-(2-dimetylaminoetyl)-succinaminsyre, 400 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 190 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 46 mg 4-dimetylaminopyridin og deretter 6 cm³ diklormetan oppnås, etter 18 timers omrøring og behandling analogt eksempel 40, 580 mg av et faststoff som tas opp i 15 cm³ diklormetan og 100 cm³ destillert vann. Man tilsetter 0,1M saltsyre for å justere pH-verdien til 4. Den vandige fase ekstraheres med 2 x 5 cm³ diklormetan, hvorefter pH-verdien justeres til 7 ved tilsetning av en natriumbikarbonatoppløsning. Etter dekantering ekstraheres den vandige fase med 3 x 10 cm³ diklormetan. De organiske faser slås sammen, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, for å gi et faststoff som omrøres i 5 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 50°C og 90 Pa. Man oppnår 112 mg (16R)-16-desokso-14-O-[3-(2-dimetylaminoetylkarbamoyl)-

propionyl]-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver som smelter ved 114°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,35 (mt : 2H); 2,24 (s : 6H); 2,35-2,75 (mt : 4H); 2,41 (t, J = 6 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,00 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,33 (q, J = 6 Hz : 2H); 3,47 (mt : 1H); 3,87 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,13 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,32 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,82 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 5,98 (mt : 1H); 6,10-6,25 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

N-(2-dimetylaminoetyl)succinaminsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 15 cm³ dioksan settes 1,4 g ravsyreanhydrid og deretter 1,5 cm³ 2-dimetylaminoetylamin. Etter 18 timers omrøring ved omgivelsestemperatur fordampes oppløsningsmidlet ved 2,7 kPa og 20°C for å gi en rest som tas opp varm i 40 cm³ metyletylketon. Etter avkjøling fjernes den oppløseliggjorte fraksjon. Den gjenværende gummi krystalliseres varm fra 15 cm³ aceton. Etter filtrering skylles faststoffet med et minimum av aceton og deretter dietyleter, tørkes ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 2,03 N-(2-dimetylaminoetyl)succinaminsyre i form av et hvitt faststoff som smelter ved 155°C.

Eksempel 44

(16R)-14-O-(3-karboksypropionyl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B
Ved å arbeide som i eksempel 39, men ved å gå ut fra 5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 2,82 g ravsyreanhydrid, 1,15 g 4-dimetylaminoetyridin og 25 cm³ pyridin og etter 4 timer og 50 minutters omrøring oppnås en gul-orange olje som omrøres i 18 timer i dietyleter for å gi et hvitaktig pulver. Faststoffet filtreres og omrøres nok engang i dietyleter, filtreres og tørkes ved 30°C og 90 Pa for å gi 4,96 g faststoff. 1 g av dette faststoff omrøres i 1 time i 10 cm³ diklormetan, filtreres og skylles med dietyleter. Det oppnådde faststoff vaskes tre ganger med destillert vann og deretter dietyleter for å gi 820 mg (16R)-14-O-(3-karboksypropionyl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 192°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,55-2,05 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H); 2,16 (mt : 1H); 2,27 (mt : 1H); 2,55-2,70 (mt : 4H); 2,77 (mt : 1H); 3,00 (td, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,25 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,87 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,33 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,83 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,53 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).

Eksempel 45

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetylkarbamoyl)butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 280 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetylkarbamoyl)butyryl]-pristinamycin II_B i oppløsning i 3 cm³ metylisobutylketon settes ved 4°C 0,2 cm³ 3M saltsyre. Det dannede presipitat filtreres på en glassfritte nr. 4, vaskes flere ganger med metylisobutylketon og deretter med dietyleter. Det oppnådde hvite pulver tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 268 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetylkarbamoyl)butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 134°C.

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetylkarbamoyl)butyryl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 1 g 5-(2-morfolinoetylamino)-5-okso-pentansyre i oppløsning i 40 cm³ diklormetan settes 459 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 388 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og så 23 mg 4-dimetylamino-pyridin. Reaksjonen omrøres ved 20°C i 48 timer. Det dannede dicykloheksylurinstoff filtreres så på en glassfritte nr. 4 og vaskes med etylacetat. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,35 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår på denne måte 490 mg av et produkt som på ny renses ved flashkromatografi på aluminiumoksyd og elueres med etylacetat:metanol i volumforholdet 98:2. Fraksjonene konsentreres ved 2,7 kPa for å gi et faststoff som tas opp i dietyleter og omrøres i 18 timer. Det oppnådde hvite faststoff filtreres, skylles to ganger med dietyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 294 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetylkarbamoyl)butyryl]-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 5H); 1,90 (s : 3H); 1,95 (mt : 2H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,25 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,37 (mt : 2H); 2,47 (mt : 6H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,36 (dt, J = 7 og 6 Hz : 1H); 3,48 (mt : 1H); 3,71 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,85 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,79 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 2H); 5,82 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 6,00 (mt : 2H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

5-(2-morfolinoetylamin)-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 10 cm³ dioksan settes 1,517 g glutarsyreanhydrid og deretter, dråpevis, 1,75 cm³ N-(2-aminoetyl)morfolin. Omrøringen fortsettes ved 20°C i 3/4 time. Det dannede hvite faststoff filtreres, vaskes suksessivt med dioksan og dietyleter og tørkes deretter ved 20°C og 90 Pa for å gi 1,94 g 5-(2-morfolinoetylamin)-5-okso-pentansyre i form av et hvitt faststoff som smelter ved 96°C.

20

Eksempel 46

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(3RS)-3-metyl-4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonyl-metyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid

I en kolbe og under nitrogen innføres 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og 40 cm³ diklormetan. Blandingen oppvarmes akkurat til oppløsning og deretter tilsettes ved 20°C 620 mg 3-metyl-5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre, 389 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og så 45 mg 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers omrøring ved 20°C tilsettes ytterligere 124 mg 3-metyl-5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre, 78 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 9 mg 4-dimetylaminopyridin. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 24 timer, hvorefter reaksjonsblandingen filtreres, vaskes med etylacetat og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten omrøres 1 time i en blanding av 30 cm³ etylacetat og 6 cm³ diklormetan og filtreres. Uoppløselige stoffer filtreres fra og vaskes med etylacetat. Filtratene slås sammen og vaskes suksessivt med 2 x 5 cm³ av en vandig 5 %-ig natriumbikarbonat-oppløsning og med 10 cm³ mettet natriumklorid. Den resulterende, organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Det opp-

nådde gule faststoff omrøres i 40 cm³ dietyleter i 18 timer, filtreres og renses ved flash-kromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår på denne måte et produkt som omrøres i dietyleter, filtreres og tørkes ved 30°C og 90 Pa for å gi 610 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{(3RS)-3-metyl-4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

Til dette faststoff, oppløst i 3 cm³ absolutt etanol, settes 0,25 cm³ 3M saltsur eter og så 10 cm³ dietyleter. Oppløsningsmidlene fordampes under redusert trykk og det resulterende faststoff konsentreres i 20 cm³ dietyleter. Etter filtrering og tørking ved 25°C og 90 Pa oppnås 610 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{(3RS)-3-metyl-4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 180°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,88 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90-1,00 (mt : 6H); 1,06 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,58 (mt : 1H); 1,70-2,50 (mt : 15); 1,80 (s : 3H); 2,78 (mt : 1H); 3,00-3,50 (mt : 10H); 3,40 (mt : 4H); 3,65 (mt : 1H); 3,72 (mt : 1H); 3,81 (mt : 1H); 3,95 (mt : 1H); 4,15 (mf : 2H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,66 (mt : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,83 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,04 (t, J = 6 Hz : 1H); 8,48 (s : 1H); 9,85-10,50 (mf meget trinnet : 1H).

(3RS)-3-metyl-5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 10 cm³ dioksan settes 1,6 g 3-metylglutarsyreanhydrid og så 2,62 g pyrrolidino-karbonylmetyl-piperazin. Etter 8 timers omrøring tilsettes 320 mg ytterligere 3-metylglutarsyreanhydrid og deretter fortsettes omrøringen ved 20°C i 18 timer. Oppløsningsmidlet fordampes under redusert trykk og deretter tørkes den resulterende olje ved 45°C og 90 Pa for å gi 4,5 (3RS)-3-metyl-5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre i form av en orangerfarvet olje som benyttes som sådan.

Eksempel 47

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metyl-piperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B-hydroklorid

Ved å arbeide som i eksempel 45, men ved å gå ut fra 580 mg 5-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-okso-pentansyre, 1,21 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 700 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 170 mg 4-dimetylaminopyridin i 25 cm³ diklormetan, oppnås et faststoff som renses ved flash-kromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Etter konsentrering til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C oppnås 1,45 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpipezazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B. Til dette faststoff, oppløst i 8 cm³ metylisobutylketon, settes 3N saltsur eter til fullstendig presipitering. Det oppnådde faststoff filtreres, skylles suksessivt med 3 x 2 cm³ metylisobutylketon og med 3 x 10 cm³ dietyleter og tørkes så ved 90 Pa og 50°C for å gi 1,24 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpipezazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter nær 165°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,86 (mt : 3H); 0,94 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,52 (mt : 1H); 1,65-2,15 (mt : 7H); 1,77 (s : 3H); 2,20 (mt : 1H); 2,25-2,45 (mt : 4H); 2,70-2,80 (mt : 1H); 2,76 (s : 3H); 2,80-3,10 (mt : 3H); 3,10-3,50 (mt : 5H); 3,60 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 3,68 (mt : 1H); 3,81 (mt : 1H); 3,90-4,10 (mt : 2H); 4,43 (mf : 1H) 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,10 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,61 (mt : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,80 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,17 (mt : 1H); 8,52 (s : 1H); 10,91 (mf : 1H).

5-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 20 cm³ dioksan settes 1,6 g 3-metylglutarsyreanhydrid og så 2,62 g piperazin-1-yl-karboksymetylpyrrolidin. Etter 8 timers omrøring tilsettes ytterligere 320 mg 3-metylglutarsyreanhydrid og omrøringen fortsettes ved 20°C i 18 timer. Oppløsningsmidlet fordampes under redusert trykk og den resulterende olje tørkes ved 45°C og 90 Pa for å gi 4,5 g 5-(4-metylpipezazin-1-yl)-5-okso-pentansyre i form av en orangerfarget olje som benyttes som sådan.

Eksempel 48

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-etylpipezazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 390 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-etylperazin-1-yl-karbonyl)-butyryl]pristinamycin II_B i oppløsning i 5 cm³ metylisobutylketon settes ved 20°C 0,35 cm³ 3M saltsur eter. Det dannede presipitat filtreres, skylles suksessivt med en minimumsmengde med metylisobutylketon og med dietyleter og tørkes så ved 20°C og 90

- 5 Pa for å gi 340 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-etylperazin-1-yl-karbonyl)-butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter nær 150°C under dekomponering.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,87 (mt : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,05 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,25 (t stor, J = 7 Hz : 3H); 1,53 (mt : 1H); 1,65-2,15 (mt : 7H); 1,79 (s : 3H); 2,20 (mt : 1H); 2,30-2,45 (mt : 4H); 2,77 (mt : 1H); 2,80-3,55 (mt : 10H); 3,61 (d stor, J = 15 Hz : 1H); 3,69 (mt : 1H); 3,82 (mt : 1H); 3,96 (mt : 1H); 4,04 (d stor, J = 13,5 Hz : 1H); 4,48 (d stor, J = 13,5 Hz : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,10 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,62 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,15 (mt : 1H); 8,51 (s : 1H); 10,16 (mf stor : 1H).

- (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-etylperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

- Ved å arbeide som i eksempel 45, men ved å gå ut fra 430 mg 5-(4-etylperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 390 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 23 mg 4-dimetylaminopyridin i 40 cm³ diklormetan og etter tilsetning av 50 mg magnesiumsulfat, tilsetter man etter 27 timers omrøring, ytterligere 43 mg 5-(4-etylperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre, 39 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 2,3 mg 4-dimetylaminopyridin. Etter 4 timers ytterligere reaksjon og behandling oppnås 1,16 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår på denne måte etter konsentrasjon til tørr tilstand av fraksjonen ved 2,7 kPa og 20°C, 260 mg av et rent produkt og 420 mg av et faststoff som renses en gang til ved to semipreparative HPLC-kromatografier og silikagel Hypersil 5 μM og eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 og så med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 → 95:5. De to således oppnådde innhøstinger forenes og gir 390 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-etylperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

5-(4-etylperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 10 cm³ dioksan settes under argon 1,5 g 1-etylperazin og 1,5 g glutarsyreanhydrid i oppløsning i 5 cm³ dioksan. Omrøringen fortsettes ved 25°C i 19 timer. Oppløsningsmidlene fordampes ved 2,7 kPa for å gi en brun olje som omrøres i dietyleter. Det oppnådde faststoff filtreres, skylles med dietyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 1,95 g 5-(4-etylperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre i form av en rosafarvet hygroskopisk faststoff som benyttes som sådant.

10 Eksempel 49

(16R)-16-desokso-14-O-[4-(4-etoksykarbonylmetylperazin-1-yl-karbonyl)-butyryl]-16-fluor-pristinamycin II_B

Til en kolbe under nitrogen innføres 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og 30 cm³ diklormetan. Blandingen oppvarmes inntil oppløsning og avkjøles deretter. Ved 20°C tilsettes 540 mg 5-[4-(etoksykarbonylmetylperazin-1-yl)]-5-okso-pentansyre i oppløsning i 10 cm³ diklormetan, 23 mg 4-dimetylaminopyridin og så 390 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter 18 timers omrøring ved 20°C tilsettes ytterligere 54 mg 5-[4-(etoksykarbonylmetylperazin-1-yl)]-5-okso-pentansyre, 39 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 2,3 mg 4-dimetylaminopyridin. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 2 timer, hvorefter reaksjonsblandingen filtreres, skylles med diklormetan og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Det resulterende faststoff omrøres i 20 timer i 40 cm³ dietyleter, filtreres, tørkes ved 20°C eller 90 Pa og renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 98:2. Man oppnår på denne måte et produkt som omrøres i dietyleter, filtreres og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 640 mg (16R)-16-desokso-14-O-[4-(4-etoksykarbonylmetylperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

Til dette faststoff, oppløst i 7 cm³ metyletylketon, settes 0,35 cm³ 3M saltsur eter. Det oppnådde presipitat filtreres på en glassfritte nr. 3, skylles med 3 x 10 cm³ metyletylketon og så med 3 x 15 cm³ dietyleter. Etter tørking ved 20°C og 90 Pa oppnås 450 mg (16R)-16-desokso-14-O-[4-(4-etoksykarbonylmetylperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-16-fluor-pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 156°C.

35

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,88 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,06 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,27 (t, J = 7 Hz : 3H); 1,57

(mt : 1H); 1,70-2,35 (mt : 8H); 1,79 (s : 3H); 2,37 (mt : 4H); 2,78 (mt : 1H); 2,90-3,50 (mt : 12H); 3,65 (mt : 1H); 3,72 (mt : 1H); 3,81 (mt : 1H); 3,95 (mt : 1H); 4,23 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,10 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1H); 5,42 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,66 (mt : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,03 (t, J = 6 Hz : 1H); 8,48 (s : 1H).

5-[4-(etoksykarbonylmetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til en kolbe holdt under nitrogen settes 10 cm³ dioksan, 1,5 g glutarsyreanhydrid og så 2,26 g N-etoksykarbonylmetyl piperazin i oppløsning i 5 cm³ dioksan. Etter 2 timers omrøring ved omgivelsestemperatur fordampes oppløsningsmidlet under redusert trykk og gir 3,66 g 5-[4-(etoksykarbonylmetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre i form av en oransjefarvet olje som benyttes som sådan.

Eksempel 50

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B

Ved å arbeide som i eksempel 46, men ved å gå ut fra 1,75 g 5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre, 3,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 1,16 g N,N'-dicykloheksyl-karbodiimid og 113 mg 4-dimetylaminopyridin i 100 cm³ diklormetan oppnås, etter 4 timers omrøring ved 20°C, og etter behandling analogt eksempel 46, et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår etter konsentrasjon av fraksjonene til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, og etter omrøring av det oppnådde faststoff i dietyleter i 18 timer, filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa, 2,46 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(pyrrolidin-1-yl-karbonylmetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et blekgult pulver som smelter ved 135°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,05 (mt : 11H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,37 (mt : 4H); 2,54 (t, J = 5 Hz : 2H); 2,57 (t, J = 5 Hz : 2H); 2,76 (mt : 1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,14 (s : 2H); 3,23 (mt : 1H); 3,48 (mt : 7H); 3,66 (t, J = 5 Hz : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H);

5,10 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,30 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$);
 5,70-5,85 (mt : 3H); 6,06 (mt : 1H); 6,18 (d, $J = 16 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,52 (dd, $J =$
 16,5 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

- 5 5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 10 cm³ tørr dioksan settes 1,52 g glutarsyreanhydrid og så 2,62 g pyrrolidinokarbonylmetylpiperazin. Etter 4 timers omrøring fortynnes det dannede presipitat med 10 cm³
 10 dioksan og det hele omrøres i 1 time. Uoppløselige stoffer filtreres på en glassfritte nr. 4 og vaskes flere ganger med dietyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 3,36 g
 5-okso-5-[4-(2-okso-2-pyrrolidin-1-yl-etyl)piperazin-1-yl]pentansyre i form av et hvitt faststoff.

15 Eksempel 51

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(cis-3,5-dimetylpiperazin-1-yl-karbonyl)-butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 680 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(cis-3,5-dimetylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B i oppløsning i 12 cm³ metylisobutylketon og en til-
 20 strekkelig mengde etanol for å oppløse produktet varmt, settes ved 20°C 0,58 cm³ 3M saltsur eter. Blandingen konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C og det opp-
 nådde faststoff omrøres i 1½ time i 10 cm³ dietyleter. Faststoffet filtreres på en fritte nr 4 og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 650 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(cis-
 3,5-dimetylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et
 25 hvitt faststoff som smelter ved 205°C.

¹H-NMR-spektrum (600 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,87 (mt : 3H); 0,95 (d, $J = 6,5$
 Hz : 3H); 1,05 (d, $J = 6,5 : 3\text{H}$); 1,27 (d, $J = 6,5 : 6\text{H}$); 1,53 (mt : 1H); 1,65-
 1,85 (mt : 3H); 1,78 (s : 3H); 1,85-2,00 (mt : 3H); 2,11 (mt : 1H); 2,21 (mt :
 30 1H); 2,25-2,50 (mt : 5H); 2,61 (mt : 1H); 2,78 (mt : 1H); 3,05-3,30 (mt :
 4H); 3,61 (d stor, $J = 15 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 3,69 (mt : 1H); 3,82 (mt : 1H); 3,90-4,05
 (mt : 2H); 4,50 (d stor, $J = 13,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,11
 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,44 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 5,62 (mt :
 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,81 (d stor, $J = 15,5 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 6,20 (d, $J = 15 \text{ Hz} :$
 35 1H); 6,63 (dd, $J = 15,5$ og 4 Hz : 1H); 8,17 (t, $J = 6 \text{ Hz} : 1\text{H}$); 8,52 (s : 1H);
 9,14 (mt : 1H); 9,56 (mt : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(cis-3,5-dimetylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Ved å arbeide som i eksempel 45, men ved å gå ut fra 470 mg 5-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 430 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 23 mg 4-dimetylaminopyridin, men i en blanding av 40 cm³ diklormetan og 5 cm³ dimetylformamid, og etter 60 timers omrøring, isoleres 2,5 g av en brun olje som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte, etter konsentrering av fraksjonene ved 2,7 kPa og 20°C og etter omrøring av det oppnådde faststoff i 10 cm³ dietyleter, filtrering og tørking ved 90 Pa og 50°C, 680 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(cis-3,5-dimetylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

5-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Under argon settes til en blanding av 30 cm³ dioksan og 5 cm³ diklormetan, 1,5 g 2,6-dimetylpiperazin. Etter omrøring blir uoppløselige rester filtrert av og filtratet anbragt i en 3-halskolbe. Dråpevis tilsettes 1,5 g glutarsyreanhydrid i oppløsning i 10 cm³ dioksan og deretter fortsettes omrøringen ved 25°C i 2 timer. Oppløsningsmidlene fordampes ved 2,7 kPa for å gi et faststoff som tas opp i 100 cm³ dietyleter, filtreres, vaskes med dietyleter og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 2,19 g 5-(3,5-dimetylpiperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre i form av et hvitt faststoff som benyttes som sådant.

25 **Eksempel 52**

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(metylfenylkarbamoyl)piperazin-1-yl-karbonyl]}butyryl}pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 470 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(metylfenylkarbamoyl)piperazin-1-yl-karbonyl]}butyryl}pristinamycin II_B i oppløsning i 5 cm³ metylisobutylketon settes ved 4°C 0,3 cm³ 3M saltsur eter. Etter 1 times omrøring filtreres det dannede presipitat på en glassfritte nr. 4 og skylles suksessivt med et minimum av metylisobutylketon og med dietyleter. Det oppnådde faststoff tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 463 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(metylfenylkarbamoyl)piperazin-1-yl-karbonyl]}butyryl}pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter nær 155°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,87 (mt : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,05 (d, J = 6,5 : 3H); 1,53 (mt : 1H); 1,65-1,85 (mt : 3H); 1,77 (s : 3H); 1,85-2,05 (mt : 3H); 2,11 (mt : 1H); 2,19 (mt : 1H); 2,34 (mt : 4H); 2,78 (mt : 1H); 2,85-3,55 og 3,80-4,05 (mt : 11H til sammen); 3,26 (s : 3H); 3,60 (d stor, J = 15 Hz : 1H); 3,69 (mt : 1H); 3,81 (mt : 1H); 3,95 (mt : 1H); 4,25-4,60 (mf : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,42 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,62 (mt : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 15,5 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 7,25-7,60 (mt : 5H); 8,14 (mt : 1H); 8,52 (s : 1H); 10,13 (mf trinnet).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(metylfenylkarbamoyl)piperazin-1-yl-karbonyl]}butyryl}pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Ved å arbeide som i eksempel 45, men ved å gå ut fra 653 mg 5-[4-(metylfenylkarbamoylmetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 388 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid i oppløsning i 10 cm³ diklormetan, tilsettes dråpevis og i løpet av 3 timer, 23 mg 4-dimetylamino-pyridin i 50 cm³ diklormetan og, etter 22 timers omrøring, oppnås 1,49 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte, etter konsentrering av fraksjonene til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C og etterfølgende omrøring av det oppnådde faststoff i dietyleter, filtrering og tørking ved 50°C og 90 Pa, 470 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(metylfenylkarbamoyl)piperazin-1-yl-karbonyl]}butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

5-[4-(metylfenylkarbamoylmetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 15 cm³ dioksan settes 1,517 g glutarsyreanhydrid og deretter 1,715 g N-[2-(piperazin-1-yl)acetyl]-N-metylanilin. Etter 19 timers omrøring ved 25°C filtreres det dannede presipitat på en glassfritte nr. 4, vaskes med dioksan og så med dietyleter og tørkes deretter ved 20°C og 90 Pa for å gi 2 g 5-[4-(metylfenylkarbamoylmetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre i form av et hvitt faststoff som benyttes som sådant.

Eksempel 53**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]-butyryl}pristinamycin II_B-hydroklorid**

- Til en kolbe og under nitrogen settes 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) og 40 cm³ diklormetan. Blandingen oppvarmes til oppløsning og avkjøles deretter. Ved 20°C tilsettes 485 mg 5-[4-(2-metoksyetyl)-piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre og deretter 45 mg 4-dimetylaminopyridin. Deretter tilsettes, dråpevis og i løpet av 3 timer, 388 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid i oppløsning i 10 cm³ diklormetan. Etter 18 timers omrøring ved 20°C tilsettes ytterligere 48 mg 5-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre og 38 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid i oppløsning i 5 cm³ diklormetan. Reaksjonsblandingen omrøres ved 20°C i 3 timer og deretter filtreres blandingen, skylles med etylacetat, hvorefter filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Den oppnådde rest omrøres i ½ time i 40 cm³ etylacetat og filtreres. Det uoppløselige vaskes med etylacetat. Filtratene samles og vaskes med 10 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Det oppnådde faststoff omrøres en første gang i 40 cm³ diisopropyleter i 18 timer og filtreres på ny og omrøres i en blanding av 40 cm³ diisopropyleter og 10 cm³ etyleter. Det resulterende faststoff filtreres og renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol 97:3. Man oppnår på denne måte et produkt som omrøres i 40 cm³ diisopropyleter, filtreres og tørkes ved 30°C og 90 Pa for å gi 815 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

- Til dette faststoff, oppløst i 4 cm³ absolutt etanol, settes 0,35 cm³ 3M saltsur eter og deretter, langsomt, 20 cm³ dietyleter. Oppløsningsmidlene fordampes under redusert trykk og det resulterende faststoff omrøres i 20 cm³ dietyleter. Etter filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa oppnås 800 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 170°C.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,86 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,52 (mt : 1H); 1,65-2,05 (mt : 6H); 1,77 (s : 3H); 2,05-2,30 (mt : 2H); 2,37 (mt : 4H); 2,78 (mt : 1H); 2,85-3,55 (mt : 13H); 3,59 (mt : 1H); 3,65-3,75 (mt : 3H); 3,81 (mt : 1H); 3,90-4,10 (mt : 2H); 4,42 (d stor, J = 13 Hz : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,10 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,61 (mt : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,81 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,20 (d, J = 16 Hz :

1H); 6,64 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,18 (t, J = 6 Hz : 1H); 8,52 (s : 1H); 10,46 (mf stor : 1H).

5-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre kan oppnås på følgende måte:

5

Til 13 cm³ dioksan settes 1,52 g glutarsyreanhydrid og deretter 1,92 g 1-(2-metoksyetyl)piperazin i oppløsning i 3 cm³ dioksan. Etter 5 timers omrøring ved omgivelsestemperatur tilsettes 300 mg ytterligere glutarsyreanhydrid, hvorefter omrøringen fortsettes ved 20°C i 18 timer. Oppløsningsmidlet fordampes under redusert trykk og den resulterende olje tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 3,4 g 5-[4-(2-metoksyetyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre i form av en orangerfarget lakk som benyttes som sådan.

Eksempel 54

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-propylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B-hydroklorid

Ved å arbeide som i eksempel 46, men ved å gå ut fra 0,5 g 5-okso-5-(4-propylpiperazin-1-yl)pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 430 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 23 mg 4-dimetylaminopyridin i 50 cm³ diklormetan, oppnås etter 4 timers omrøring ved 20°C og etter filtrering og fordamping til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Etter konsentrering av fraksjonene til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C og etter omrøring av det oppnådde faststoff i dietyleter, filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa, oppnås 960 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-propylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

Til dette faststoff, oppløst i 10 cm³ metyletylketon, settes 0,75 cm metyletylketon, settes 0,75 cm³ 3M saltsur eter. Det oppnådde presipitat filtreres på en glassfritte nr. 3, skylles med 2 x 10 cm³ metyletylketon og så med 2 x 15 cm³ dietyleter. Etter filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa oppnås 700 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-propylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 145°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,86 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90-1,00 (mt : 6H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,54 (mt : 1H); 1,60-2,25 (mt : 10H); 1,78 (s : 3H); 2,30-2,45 (mt : 4H); 2,76 (mt : 1H); 2,80-3,10 (mt : 6H); 3,21 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 3H); 3,60 (mt : 1H); 3,68 (mt : 1H);

3,82 (mt : 1H); 3,90-4,10 (mt : 2H); 4,45 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,41 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,61 (mt : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,80 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 15,5 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,14 (t stor, J = 5,5 Hz : 1H); 8,48 (s : 1H); 10,41 (mf stor : 1H).

5-okso-5-(4-propylpiperazin-1-yl)pentansyre kan oppnås på følgende måte:

Til en kolbe holdt under argon settes 10 cm³ dioksan, 1,5 g glutarsyreanhydrid og så 1,66 g N-propylpiperazin i oppløsning i 5 cm³ dioksan. Etter 2½ times omrøring ved omgivelsestemperatur fordampes oppløsningsmidlet under redusert trykk, hvorefter den resulterende olje settes til 100 cm³ dietyleter. Etter 1 times omrøring filtreres det oppnådde faststoff og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 2,47 g 5-okso-5-(4-propylpiperazin-1-yl)pentansyre i form av et hvitt faststoff som benyttes som sådant.

15

Eksempel 55

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(3-imidazol-1-yl-propyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B

Til en kolbe under nitrogen settes 1,42 g (16R)-14-O-{4-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B, 6 cm³ dimetylformamid, 0,24 g imidazol og 10 mg natriumiodid. Blandingen oppvarmes til 75°C i 5 timer og omrøres så i 60 timer ved 20°C. Man tilsetter så, ved 20°C, 0,12 g ytterligere imidazol i oppløsning i 2 cm³ DMF og omrøringen fortsettes i 4 timer ved 75°C og så i 18 timer ved 20°C. Den oppnådde blanding konsentreres deretter til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Den resulterende oppløsning tas opp i 50 cm³ diklormetan og den oppnådde oppløsning vaskes med 2 x 40 cm³ destillert vann. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand under redusert trykk for å gi 1,14 g av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 → 90:10. Man oppnår på denne måte et faststoff som omrøres i dietyleter i 40 timer og så tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 290 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(3-imidazol-1-yl-propyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitaktig faststoff som smelter ved 122°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,45-2,05 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,29 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,37 (mt : 8H); 2,76 (mt : 1H);

2,99 (mt : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 3H); 3,62 (mt : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,00-4,10 (mt : 1H); 4,05 (t, J = 7 Hz : 2H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,31 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,00 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 6,93 (mf : 1H); 7,08 (s stor : 1H); 7,50 (s stor : 1H); 8,12 (s : 1H).

(16R)-14-O-{4-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B kan oppnås ved å arbeide som i eksempel 46, men ved å gå ut fra 0,94 g 5-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre, 1,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 460 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 23 mg 4-dimetylaminopyridin i 40 cm³ diklormetan. Man oppnår på denne måte, etter 23 timers omrøring ved 20°C, en suspensjon som filtreres. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi et faststoff som omrøres i diisopropyleter, filtreres og oppløses i 50 cm³ diklormetan. Den oppnådde oppløsning vaskes med 30 cm³ destillert vann, dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 1,42 g (16R)-14-O-{4-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B i form av et gult faststoff som benyttes som sådant.

5-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre kan oppnås på følgende måte:

Til en kolbe holdt under argon settes 15 cm³ dioksan, 1,5 g glutarsyreanhydrid og deretter 2,13 g N-(klorpropyl)piperazin i oppløsning i 5 cm³ dioksan og 1 cm³ diklormetan. Etter 2 timers omrøring ved 20°C fordampes oppløsningsmidlet ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 3,75 g 5-[4-(3-klorpropyl)piperazin-1-yl]-5-okso-pentansyre i form av en gul olje som benyttes som sådan.

30 **Eksempel 56**

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetoksykarbonyl)butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid

Til 550 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetoksykarbonyl)butyryl]-pristinamycin II_B i oppløsning i 5,5 cm³ metylisobutylketon settes ved 4°C, 0,42 cm³ 3M saltsur eter. Etter 1 times omrøring filtreres det dannede presipitat på en glassfritte nr. 4, skylles suksessivt med metylisobutylketon og dietyleter og tørkes så ved 20°C og 90 Pa

for å gi 458 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetoksykarbonyl)-butyryl]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 168°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,85 (mt : 3H); 0,94 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,03 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50 (mt : 1H); 1,70-1,85 (mt : 3H); 1,77 (s : 3H); 1,85-2,05 (mt : 3H); 2,09 (mt : 1H); 2,19 (mt : 1H); 2,38 (mt : 2H); 2,42 (t, J = 7 Hz : 2H); 2,77 (mt : 1H); 3,10-3,50 (mt : 8H); 3,58 (d stor, J = 15 Hz : 1H); 3,68 (mt : 1H); 3,70-3,85 (mt : 3H); 3,90-4,00 (mt : 3H); 4,39 (mt : 2H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,42 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,60 (mt : 1H); 5,74 (mt : 1H); 5,80 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,17 (mt : 1H); 8,52 (s : 1H); 10,50 (mf trinnet : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetoksykarbonyl)butyryl]pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Ved å arbeide som i eksempel 45, men ved å gå ut fra 461 mg glutarsyre-(2-morfolinoetyl)monoester, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 388 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 23 mg 4-dimetylaminopyridin i 40 cm³ diklormetan oppnås, etter 22 timers omrøring, 1,33 g av et faststoff som renses ved to suksessive flashkromatografier og eluering med respektivt diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 og 98:2. Etter konsentrering til tørr tilstand av fraksjonene ved 2,7 kPa, omrøring av det oppnådde faststoff i dietyleter, filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C, oppnås 550 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(2-morfolinoetoksykarbonyl)butyryl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

Glutarsyre-(2-morfolinoetyl)monoester kan oppnås på følgende måte:

Til 10 cm³ dioksan settes 1,517 g glutarsyreanhydrid og deretter 1,61 cm³ N-2-hydroksyetylmorfolin. Etter 19 timers omrøring ved 25°C fordampes oppløsningsmidlet ved 2,7 kPa og det oppnådde produkt tørkes ved 55°C og 90 Pa for å gi 3,18 g glutarsyre-(2-morfolino-4-yl-etyl)monoester.

Eksempel 57

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(2-morfolinoetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]-butyryl}pristinamycin II_B

Ved å arbeide som i eksempel 46, men ved å gå ut fra 0,7 g 5-[4-(2-morfolinoetyl)piperazin-1-yl)]-5-okso-pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 460 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 23 mg 4-dimetylaminopyridin i 40 cm³ diklormetan oppnås, etter 4
 5 timers omrøring ved 20°C, en suspensjon som filtreres. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi et beigeifarvet pulver som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 96:4. Etter konsentrering av fraksjonene til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, omrøring av det oppnådde faststoff i diisopropyleter i 36 timer, filtrering og tørking ved 20°C og 90 Pa,
 10 oppnås 750 mg av et faststoff. Dette omrøres på ny i en blanding av 20 cm³ diisopropyleter og 10 cm³ dietyleter i 60 timer. Etter filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C blir det oppnådde faststoff omrørt ved 60°C i 60 cm³ diisopropyleter i 1½ time og så filtrert og tørket ved 90 Pa og 20°C for å gi 0,55 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[4-(2-morfolinoetyl)piperazin-1-yl-karbonyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et
 15 klart, gult pulver som smelter ved 116°C.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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 : 7H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,38 (mt : 4H); 2,40-2,60 (mt : 12H); 2,76 (mt : 1H);
 20 2,98 (mt : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 3H); 3,61 (mt : 2H); 3,72 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,54 (mt : 1H); 4,79 (dd, J = 10 og 1,5 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,12 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,96 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz :
 25 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

5-[4-(2-morfolinoetyl)piperazin-1-yl)]-5-okso-pentansyre kan oppnås på følgende måte:

Til en kolbe som holdes under argonatmosfære settes 10 cm³ dioksan, 1,5 g glutarsyreanhydrid og så 2,62 g 1-(2-morfolinoetyl)piperazin i oppløsning i 10 cm³ dioksan. Etter
 30 60 timers omrøring ved omgivelsestemperatur fordampes oppløsningsmidlet under redusert trykk. Den resulterende olje settes til 100 cm³ dietyleter. Etter avkjøling til -40°C størkner produktet. Omrøringen fortsettes så i 1 time ved 20°C. Det oppnådde faststoff filtreres, skylles med dietyleter og tørkes så ved 20°C og 90 Pa for å gi 3,57 g
 35 5-[4-(2-morfolinoetyl)piperazin-1-yl)]-5-okso-pentansyre i form av et hvitt faststoff som benyttes som sådant.

Eksempel 58**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(3RS)-3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl-butyryl)]pristinamycin II_B-hydroklorid**

Ved å arbeide som i eksempel 46, men ved å gå ut fra 516 mg 3-metyl-5-(4-metyl-
 5 piperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre, 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B
 (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 467 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 54
 mg 4-dimetylamino-pyridin i 40 cm³ diklormetan, oppnås 1,25 g av et faststoff som
 renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet
 95:5. Man oppnår, etter konsentrering av fraksjonene til tørr tilstand ved 2,7 kPa og
 10 20°C med etterfølgende omrøring av det oppnådde faststoff i diisopropyleter i 18 timer,
 filtrering og tørking ved 90 Pa og 20°C, 730 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-
 [(3RS)-3-metyl-4-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl-butyryl)]pristinamycin II_B i form av
 et hvitt faststoff. Dette oppløses i 3,5 cm³ absolutt etanol hvor til det er satt 0,34 cm³ 3M
 saltsur eter. Man tilsetter så 35 cm³ dietyleter og den oppnådde suspensjon omrøres i 2
 15 timer ved 20°C. Faststoffet filtreres, skylles med dietyleter og tørkes så ved 45°C og 90
 Pa for å gi 645 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(3RS)-3-metyl-4-(4-metylpipe-
 razin-1-yl-karbonyl-butyryl)]pristinamycin II_B-hydroklorid i form av et hvitt faststoff
 som smelter ved 185°C.

20 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,85 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,90-
 1,00 (mt : 6H); 1,03 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,51 (mt : 1H); 1,70-2,45 (mt :
 11H); 1,77 (s : 3H); 2,70-3,50 (mt : 9H); 2,77 (s stor : 3H); 3,59 (mt : 1H);
 3,68 (mt : 1H); 3,80 (mt : 1H); 3,90-4,20 (mf trinnet : 1H); 3,97 (mt : 1H);
 4,44 (mf trinnet : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, J_{HF}
 25 = 48 Hz : 1H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,61 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,80
 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 4 Hz :
 1H); 8,17 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 8,52 (s : 1H); 10,49 (mf stor : 1H).

30 (3RS)-3-metyl-5-(4-metylpiperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre kan fremstilles på følgende
 måte:

Til 20 cm³ dioksan settes 1,6 g 3-metylglutarsyreanhydrid og så 1,48 cm³ N-metylpipe-
 razin. Etter 4 timers omrøring tilsettes ytterligere 320 mg 3-metylglutarsyreanhydrid.
 Omrøringen fortsettes ved 20°C i 18 timer. Oppløsningsmidlet fordampes ved 2,7 kPa
 35 og 50°C. Den resulterende olje tørkes ved 50°C og 90 Pa for å gi 3,1 g (3RS)-3-metyl-5-
 (4-metylpiperazin-1-yl)-5-okso-pentansyre i form av en gul lakk som benyttes som
 sådan.

Eksempel 59

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(RR,SS)-trans-2-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-1-cyklobutankarbonyl]pristinamycin II_B (50:50-blanding av de to diastereoisomerer)

Til 2,1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 100 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 2,0 g (RR,SS)-trans-2-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-1-cyklobutankarboksylsyre, 1,24 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,49 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers omrøring filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 5,2 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 → 95:5. Etter omrøring i diisopropyleter oppnås 0,26 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(RR,SS)-trans-2-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-1-cyklobutankarbonyl]pristinamycin II_B (50:50-blanding av de to diastereoisomerer) i form av et hvitaktig pulver.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm) (50:50-blanding av de to diastereoisomerer: 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,11 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,55-2,45 (mt : 15H); 1,90 (s : 3H); 2,29 og 2,30 (2 s : 3H til sammen); 2,77 (mt : 1H); 2,98 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,30-3,75 (mt : 7H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 3,30-3,75 (mt : 7H); 3,86 (mt : 1H); 4,05 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,11 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,30 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,70-5,85 (mt : 3H); 5,96 og 6,02 (2 mts : 1H til sammen); 6,20 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (mt : 1H); 8,12 (s : 1H).

(RR,SS)-trans-2-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-1-cyklobutankarboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til en oppløsning av 1,8 g (RR,SS)-trans-1,2-cyklobutandikarboksylsyrediklorid i 50 cm³ diklormetan settes dråpevis og ved 25°C, under argon, 1,1 cm³ 1-metylpiperazin. Etter 4 timers omrøring tilsettes 10 cm³ destillert vann. Etter 1 times omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 20 cm³ destillert vann. Denne oppløsning bringes til pH 10 ved tilsetning av en vandig 1N natriumhydroksydoppløsning. Den oppnådde oppløsning ekstraheres med 50 cm³ etylacetat, bringes til pH 5-6 ved tilsetning av 1N vandig saltsyreoppløsning og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa. To ganger tas resten opp i 50 cm³ toluen og bringes

til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten tas opp i 50 cm³ etanol ved 50°C, uoppløselige stoffer fjernes ved filtrering, og filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 2,4 g (RR,SS)-trans-2-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-1-cyklobutankarboksylsyre i form av en gul olje.

5

(RR,SS)-trans-1,2-cyklobutandikarboksylsyre-diklorid kan fremstilles på følgende måte:

- 10 Til 1,5 g (RR,SS)-trans-1,2-cyklobutandikarboksylsyre settes ved 20°C, 2,2 cm³ sulfonylchlorid og deretter oppvarmes det hele til tilbaketilgang i 2 timer. Reaksjonsblandingen konsentreres deretter ved 2,7 kPa. To ganger dekkes resten med 50 cm³ diklormetan og bringes til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 1,8 g (RR,SS)-trans-1,2-cyklobutandikarboksylsyre-diklorid i form av en gul olje.

15 **Eksempel 60**

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(1-metylpiperidin-4-yl-karbonyl)pristinamycin II_A-metansulfonat

- Til 1,06 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A (fremstilt som beskrevet i eksempel 8), 0,23 g 1-metyl-4-piperidinkarboksylsyre, 0,123 g 4-dimetylaminopyridin i
 20 oppløsning i 40 cm³ diklormetan settes ved 20°C, 0,516 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter 24 timers omrøring vaskes reaksjonsblandingen med 50 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår et produkt som tas opp i 35 cm³ etanol og 13,4 cm³ vandig
 25 0,1N metansulfonsyreoppløsning og deretter konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa, omrøres i dietyleter, filtreres og konsentreres for å gi en rest som omrøres i 25 cm³ diklormetan og 10 cm³ 5 %-ig vandig natriumbikarbonatoppløsning. Den organiske fase separeres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 20 cm³ etanol og 10 cm³ av en vandig 0,1N metansulfonsyreoppløsning. Oppløsningen
 30 konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 0,65 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(1-metylpiperidin-4-yl-karbonyl)pristinamycin II_A-metansulfonat i form av en fast krem.

- ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, ved temperatur 383K, δ i ppm): 0,93 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,13 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,75-2,30 (mt : 7H); 1,84 (s : 3H); 2,40 (s : 3H); 2,55-2,85 (mt : 4H); 2,81 (s : 3H); 2,90-3,55 (mt : 6H); 3,79 (d stor, J = 16,5 Hz : 1H); 3,94 (dt, J = 16,5

og 6,5 Hz : 1H); 4,05-4,25 (mt : 2H); 4,81 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 4,99 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,33 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75 (dt, J = 9,5 og 5 Hz : 1H); 5,81 (mt : 1H); 5,92 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,10 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,28 (t, J = 3 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 6,5 Hz : 1H); 7,43 (mf : 1H); 8,45 (s : 1H); 8,85-9,45 (mf meget trinnet : 1H).

1-metyl-4-piperidinkarboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 7,60 g etyl-1-metyl-4-piperidinkarboksylat i oppløsning i 35 cm³ etanol settes ved 20°C 12,5 cm³ av en vandig 4N natriumhydroksydoppløsning. Etter 20 timers omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til et redusert volum og nøytraliseres deretter med 12,5 cm³ vandig 4N saltsyreoppløsning og konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten omrøres i 60 cm³ vannfri etanol og filtreres. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa ved 20°C for å gi 6,3 g 1-metyl-4-piperidinkarboksylsyre i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,56 (mt : 2H); 1,78 (mt : 2H); 1,98 (dt, J = 11,5 og 2,5 Hz : 2H); 2,13 (mt : 1H); 2,18 (s : 3H); 2,74 (d stor, J = 11,5 Hz : 2H).

Etyl-1-metyl-4-piperidinkarboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til 9,2 g etyl-4-piperidinkarboksylathydroklorid i oppløsning i 80 cm³ diklormetan settes, ved 20°C, 12,5 cm³ av en 4N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter 5 minutters omrøring tørkes den organiske fase over magnesiumsulfat, filtreres og avkjøles til 5°C. Man tilsetter så under argon 7,0 cm³ formaldehyd og 14,2 g (innføring i to porsjoner) natriumtriacetoksyborhydrid. Etter 1 times heftig omrøring ved 20°C fortynnes reaksjonsblandingen med 50 cm³ vann, gjøres alkalisk med en vandig 4N natriumhydroksydoppløsning og dekanteres. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 7,6 g etyl-1-metyl-4-piperidinkarboksylat i form av en farveløs olje.

¹H-NMR-spektrum (250 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,24 (t, J = 7 Hz : 3H); 1,65-2,05 (mt : 6H); 2,15-2,30 (mt : 1H); 2,25 (s : 3H); 2,81 (d stor, J = 11,5 Hz : 2H); 4,13 (q, J = 7 Hz : 2H).

Eksempel 61**(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(dimetylaminoacetyl)piperidin-4-karbonyl]-pristinamycin II_B**

Til 1,1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 50 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 0,51 g 1-(dimetylaminoacetyl)-piperidin-4-karboksytsyre, 0,5 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,15 g 4-dimetylamino-2-pyridin. Etter 48 timers omrøring tilsettes ytterligere 0,5 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,1 g 4-dimetylamino-2-pyridin. Etter 48 timers omrøring filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,8 g av en rest som renses ved flash-kromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 → 95:5. Man oppnår etter omrøring i dietyleter 0,38 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(dimetylaminoacetyl)piperidin-4-karbonyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,50-2,05 (mt : 9H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,35 (mt : 2H); 2,28 (s : 6H); 2,52 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,80 (mt : 1H); 3,00 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,05-3,20 (mt : 1H); 3,10 (AB, J = 14 Hz : 2H); 3,25 (mt : 1H); 3,50 (mt : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,00-4,10 (mt : 2H); 4,38 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,10 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,29 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,70-5,90 (mt : 3H); 5,93 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

1-(dimetylaminoacetyl)-piperidin-4-karboksytsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 4,5 g etyl-1-(dimetylaminoacetyl)piperidin-4-karboksylat i oppløsning i 50 cm³ etanol settes ved 20°C 25 cm³ 1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter 16 timers omrøring ved 50°C fjernes etanolen ved 2,7 kPa og den gjenværende vandige fase ekstraheres med 50 cm³ etylacetat. Den vandige fase bringes så til pH 6 ved tilsetning av 1N saltsyre og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. To ganger tas resten opp i 50 cm³ toluen og bringes til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten tas opp i 50 cm³ etanol ved 50°C og det uoppløselige filtreres ved filtrering. Filtratet konsentreres ved 2,7 kPa for å gi 4,2 g 1-(dimetylaminoacetyl)-piperidin-4-karboksytsyre i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,50-1,80 (mt : 2H); 1,93 (mt : 2H); 2,40-2,60 (mt : 1H); 2,51 (s : 6H); 2,78 (mt : 1H); 3,07 (mt : 1H); 3,25 (d, J

= 14,5 Hz : 1H); 3,55 (d, J = 14,5 Hz : 1H); 3,84 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 4,39 (d stor, J = 14 Hz : 1H).

Etyl-1-(dimetylaminoacetyl)piperidin-4-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

5

Til en oppløsning av 2,3 g N,N-dimetylglycin, 3,2 cm³ etyl-piperidin-4-karboksylat, 3,4 cm³ trietylamin og 0,27 g hydroksybenzotriazolhydrat i 100 cm³ diklormetan settes, ved 20°C og under argon, 4,6 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid. Etter 18 timers omrøring vaskes reaksjonsblandingen med 2 x 100 cm³ destillert vann.

- 10 Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår 4,6 g etyl-1-(dimetylaminoacetyl)piperidin-4-karboksylat i form av en gul olje.

¹H-NMR-spektrum (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆ med noen dråper CD₃COOD d₄, δ i ppm):

- 15 1,22 (t, J = 7 Hz : 3H); 1,55 (mt : 2H); 1,88 (mt : 2H); 2,37 (s : 6H); 2,60 (mt : 1H); 2,90-3,15 (mt : 2H); 3,34 (s : 2H); 3,90-4,15 (mt : 2H); 4,11 (q, J = 7 Hz : 2H).

Eksempel 62

- 20 **(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(imidazol-1-yl-acetyl)piperidin-4-karbonyl]-pristinamycin II_B**

Til 0,8 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(1-kloracetyl)piperidin-4-karbonyl)pristinamycin II_B i oppløsning i 20 cm³ dimetylformamid, settes ved 20°C, under argon, 0,15 g imidazol og 0,18 g kaliumiodid. Etter 16 timers omrøring, tilsettes 100 cm³ diklormetan.

- 25 Den resulterende blanding vaskes med 2 x 50 cm³ 0,1N natriumhydroksydoppløsning. Den organiske fase dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 0,9 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår, etter omrøring i isopropyleter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa og 20°C, 0,38 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(imidazol-1-yl-acetyl)piperidin-4-karbonyl]pristinamycin II_B
- 30

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(imidazol-1-yl-acetyl)piperidin-4-karbonyl]-pristinamycin II_B i form av et hvitt pulver.

- 35 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,86 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,35-2,30 (mt : 11H); 1,78 (s : 3H); 2,67 (mt : 1H); 2,75-2,85 (mt : 2H); 3,10-3,35 (mt : 3H); 3,61 (d stor,

J = 15 Hz : 1H); 3,70 (mt : 1H); 3,81 (mt : 2H); 3,97 (mt : 1H); 4,18 (mt : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 4,95-5,20 (mt : 1H); 5,00 (AB grense : 2H); 5,43 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,62 (mt : 1H); 5,70-5,80 (mt : 1H); 5,80 (dd, J = 16 og 2 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,63 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 6,86 (s : 1H); 7,05 (s : 1H); 7,52 (s : 1H); 8,13 (mt : 1H); 8,52 (s : 1H).

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(1-kloracetyl)piperidin-4-karbonyl)pristinamycin II_B kan fremstilles på følgende måte:

Til 1,1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 50 cm³ diklormetan, settes ved 20°C og under argon, 0,62 g 1-kloracetyl)piperidin-4-karboksytsyre, 0,62 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,24 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 16 timers omrøring ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,8 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklor-
metan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte 0,25 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-(1-kloracetyl)piperidin-4-karbonyl)pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,70-2,05 (mt : 9H); 1,89 (s : 3H); 2,10-2,30 (mt : 2H); 2,55 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,90-3,05 (mt : 2H); 3,15-3,35 (mt : 2H); 3,51 (mt : 1H); 3,75-3,90 (mt : 2H); 4,00-4,15 (mt : 1H); 4,07 (s : 2H); 4,31 (mt : 1H); 4,52 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H); 5,10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,29 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 3H); 5,92 (mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

1-kloracetyl)piperidin-4-karboksytsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 2,3 g etyl-1-kloracetyl)piperidin-4-karboksylat i oppløsning i 25 cm³ etanol, settes ved 20°C og under argon, 10 cm³ 1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter 16 timers omrøring fjernes etanolen ved 2,7 kPa. Til resten settes så 30 cm³ destillert vann og 1N saltsyre til pH lik 4. Den oppnådde oppløsning konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. To ganger dekkes resten med toluen og bringes til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 3 g 1-kloracetyl)piperidin-4-karboksytsyre i form av en hvit pasta.

¹H-NMR-spektrum (250 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,25-1,65 (mt : 2H); 1,70-1,95 (mt : 2H); 2,40 (mt : 1H); 2,79 (mt : 1H); 3,11 (mt : 1H); 3,75 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 4,05-4,25 (mt : 1H); 4,36 (AB grense, J = 13 Hz : 2H).

5

Etyl-1-kloracetylpiperidin-4-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Til 15,7 g etyl-piperidin-4-karboksylat i oppløsning i 200 cm³ diklormetan og 14 cm³ trietylamin, settes dråpevis i løpet av 10 minutter og ved 0°C under argon, 8 cm³ kloracetylklorid. Etter 18 timers omrøring ved 20°C vaskes reaksjonsblandingen suksessivt med 100 cm³ destillert vann, 100 cm³ av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonat-oppløsning og 100 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 22 g etyl-1-kloracetylpiperidin-4-karboksylat i form av en gul olje.

15

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,29 (t, J = 7 Hz : 3H); 1,60-1,85 (mt : 2H); 1,95 (mt : 2H); 2,54 (mt : 1H); 2,89 (mt : 1H); 3,19 (mt : 1H); 3,81 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 4,05 (AB grense, J = 12 Hz : 2H); 4,13 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,31 (d stor, J = 14 Hz : 1H).

20

Eksempel 63

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karbonyl]pristinamycin II_B

Man arbeider på en måte analogt det som er beskrevet i eksempel 60, men går ut fra 1,80 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 1,20 g 1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylsyre, 0,24 g 4-dimetylaminopyridin, 30 cm³ dimetylformamid og 0,82 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter behandling blir råproduktet renset ved flashkromatografi og eluert med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3 og så med to kolonnekromatografier på aluminiumoksyd CBT1 og eluering med henholdsvis etylacetat:metanol i volumforholdet 98:2 og acetonitril:diisopropyleter i volumforholdet 50:50 for derved å gi 0,12 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karbonyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

35

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm). Man observerer nærværet av rotamerer i andelene 60:40: 0,87 (mt : 3H); 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (mt : 3H); 1,04 (mt : 3H); 1,20-2,30 (mt : 13H); 1,70 og 1,78 (2 s : 3H til

sammen); 2,27 (t, $J = 7,5$ Hz : 2H); 2,33 (mt : 6H); 2,62 (mt : 1H); 2,70-2,80 (mt : 2H); 3,10 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,50-4,00 (mt : 6H); 3,57 (mt : 4H); 4,22 (mt : 1H); 4,70-4,90 (mt : 2H); 5,09 og 5,40-5,55 (respektivt demultiplisert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz og mt : 1H til sammen); 5,40-5,70 (mt : 2H) 5,70-5,85 (mt : 2H); 6,19 og 6,24 (2 d, $J = 16$ Hz : 1H til sammen); 6,63 (dd, $J = 16$ og 4,5 Hz : 1H); 8,12 og 8,22 (henholdsvis mt og t, $J = 6$ Hz : 1H til sammen) 8,47 og 8,51 (2 s : 1H til sammen).

1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

10

Til 1,30 g etyl-1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylat i oppløsning i 20 cm³ etanol, settes 6,0 cm³ av en 1N vandig natriumhydroksydoppløsning. Etter 1,5 timers omrøring ved 50°C konsentreres reaksjonsblandingen til nesten tørr tilstand, fortynnes i 20 cm³ vann, hvorefter pH-verdien justeres til 5 ved tilsetning av en 1N vandig saltsyre-oppløsning. Etter konsentrering til tørr tilstand ved 2,7 kPa, oppnås 1,6 g 1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylsyre i form av en hvitaktig pasta.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,33 (mt : 1H); 1,46 (mt : 1H); 1,64 (mt : 2H); 1,80 (mt : 2H); 2,20-2,40 (mt : 8H); 2,43 (mt : 1H); 2,69 (mt : 1H); 3,05 (mt : 1H); 3,55 (t, $J = 4,5$ Hz : 4H); 3,79 (d stor, $J = 13,5$ Hz : 1H); 4,20 (d stor, $J = 13,5$ Hz : 1H).

Etyl-1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylat kan fremstilles på følgende måte:

25

Til 1,0 g 4-morfolinsmørsyre, 0,78 g etylisonipecotat, 2,1 cm³ trietylamin og 20 mg hydroksybenzotriazolhydrat i oppløsning i 80 cm³ diklormetan, settes ved 20°C 0,95 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimidhydroklorid i oppløsning i 20 cm³ diklormetan. Etter 20 timers omrøring ved 20°C vaskes reaksjonsblandingen med 20 cm³ vann. Den organiske fase tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en blekgul olje som renses ved kromatografi på en aluminiumoksydkolonne CBT1 og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte 1,30 g etyl-1-(4-morfolin-4-yl-butyryl)piperidin-4-karboksylat i form av en blekgul olje.

35

¹H-NMR-spektrum (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,20 (t, $J = 7$ Hz : 3H); 1,25-1,60 (mt : 2H); 1,65 (mt : 2H); 1,84 (mt : 2H); 2,20-2,40 (mt : 8H); 2,59 (mt

: 1H); 2,70 (mt : 1H); 3,08 (mt : 1H); 3,57 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,82 (d stor, J = 14 Hz : 1H); 4,08 (q, J = 7 Hz : 2H); 4,24 (d stor, J = 14 Hz : 1H).

- 4-morfolinsmørsyre kan fremstilles i henhold til P.A. Cruickshank et al. i "J. Amer. Chem. Soc.", 83, 2891 (1961).

Eksempel 64

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksan-karbonyl]pristinamycin II_B

- Man arbeider på en måte analogt det som er beskrevet i eksempel 60, men går ut fra 3,2 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 2,0 g cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksan-karboksylsyre, 0,40 g 4-dimetylaminopyridin, 75 cm³ dimetylformamid og 1,50 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter behandling renses råproduktet ved kromatografi på en aluminiumoksydkolonne CBT1 og elueres med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 100:0 → 98:2 og så ved flashkromatografi og eluering med en gradient diklormetan:metanol i volumforholdet 100:0 → 98:2 → 95:5 → 90:10 og så på ny kromatografi på aluminiumoksyd CBT1 og eluering med etylacetat:metanol i volumforholdet 99:1. Man oppnår på denne måte 0,40 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksan-karbonyl]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

- ¹H-NMR-spektrum (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,86 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,94 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,04 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,35-1,70 (mt : 8H); 1,75-2,25 (mt : 9H); 1,78 (s : 3H); 2,08 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,22 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,31 (mf : 4H); 2,48 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 3,15-3,30 (mt : 2H); 3,56 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,62 (d stor, J = 15 Hz : 1H); 3,65-3,76 (mt : 2H); 3,82 (mt : 1H); 3,95 (mt : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 5,09 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,42 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,62 (mt : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,80 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 7,65 (d, J = 7,5 Hz : 1H); 8,12 (t, J = 6 Hz : 1H); 8,51 (s: 1H).

Cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksan-karboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

- Til 1,30 g metyl-cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksan-karboksylat i oppløsning i 20 cm³ etanol, settes 6,0 cm³ av en 1N vandig natriumhydroksydoppløsning.

Etter 1,5 timers omrøring ved 50°C, konsentreres reaksjonsblandingen til nesten tørr tilstand og fortynnes så i 20 cm³ vann, hvorefter pH-verdien justeres til 5 ved tilsetning av en 1N vandig saltsyreoppløsning. Etter konsentrering til tørr tilstand ved 2,7 kPa, oppnås 1,5 g cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksankarboksylsyre i form av en hvitaktig pasta som benyttes som sådan i det etterfølgende trinn.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,50-1,75 (mt : 6H); 1,85-2,00 (mt : 4H); 2,25 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,44 (mt : 1H); 2,61 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,72 (mf : 4H); 3,80 (mt : 4H); 3,96 (mt : 1H); 6,72 (d, J = 8 Hz : 1H).

10

Metyl-cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksankarboksylat kan fremstilles på følgende måte:

Man arbeider på en måte analogt det som er beskrevet i eksempel 63, men går ut fra 4,20 g metyl-cis-4-aminocykloheksan-1-karboksylathydroklorid, 4,0 g 4-morfolinsmørsyre, 50 mg hydroksybenzotriazolhydrat, 11,2 cm³ trietylamin, 200 cm³ diklormetan og 4,2 g N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylkarbodiimid-hydroklorid. Etter behandling analogt eksempel 60, renses råproduktet ved flashkromatografi og eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 for derved å gi 5,0 g metyl-cis-4-(4-morfolino-butyrylamino)-1-cykloheksankarboksylat i form av en gul olje.

20

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 1,40-2,00 (mt : 10H); 2,10 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,25 (t, J = 7,5 : 2H); 2,34 (mf : 4H); 2,45-2,60 (mt : 1H); 3,59 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,65 (s : 3H); 3,71 (mt : 1H); 7,68 (d, J = 7 Hz : 1H).

25

Metyl-cis-4-aminocykloheksan-1-karboksylathydroklorid kan fremstilles på følgende måte:

Til 50 cm³ metanol, avkjølt til -10°C, settes dråpevis 5 cm³ sulfonylklorid. Etter 10 minutters omrøring ved 20°C tilsettes langsomt og i andeler 5,0 g cis-4-aminocykloheksan-1-karboksylsyre. Etter 2 timers omrøring ved 20°C konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, for å gi 7,5 g metyl-cis-4-aminocykloheksan-1-karboksylathydroklorid i form av et hvitt pulver.

30

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, (CD₃)₂SO d₆ ved en temperatur på 373K, δ i ppm). Man observerer en blanding av diastereomerer i andelene 80:20: 1,46 og 1,60-1,70 (2 mts : 4H til sammen); 1,85 og 1,95-2,15 (2 mts : 4H til sammen);

2,30 og 2,60 (2 mts : 1H til sammen); 3,00 og 3,13 (2 mts : 1H til sammen);
3,64 og 3,67 (2 s : 3H til sammen); 8,12 (mf : 3H).

Eksempel 65

5 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycinyll]-pristinamycin II_B

Til 3 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1) i oppløsning i 100 cm³ diklormetan, settes ved 20°C, 1,21 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 1,07 g N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycin og 0,13 g
10 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers omrøring ved 20°C, tilsettes ytterligere 0,6 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,065 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers ytterligere omrøring ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen og det uoppløselige vaskes med 70 cm³ diklormetan. Etter ytterligere to sykler vasking/filtrering konsentreres
15 filtratet til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Resten oppløses i 50 cm³ etanol og pH-verdien justeres til 2 ved tilsetning av metansulfonsyre. Etter konsentrering ved 2,7 kPa tas resten opp i 50 cm³ vann og ekstraheres med 2 x 50 cm³ etylacetat. Den vandige fase dekanteres og justeres til pH 8 til 9 ved tilsetning av en 1N vandig natriumhydroksyd-oppløsning og ekstraheres så med 3 x 60 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, vaskes med 50 cm³ vann, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr
20 tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2 g av rød olje som renses ved flashkromatografi og elueres med en gradient diklormetan:metanol:acetonitril i volumforholdet 90:5:5 → 80:10:10. Man oppnår på denne måte 0,222 g av et gult faststoff som omrøres i 2 timer i 20 cm³ dietyleter for, etter filtrering, vasking med 2 x 10 cm³ dietyleter og tørking ved 2,7 kPa, å gi 0,181 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)-
25 glycinyll]pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 140°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,00 (d, J =
6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,60-2,05 (mt : 5H); 1,89 (s : 3H);
30 2,15 (mt : 1H); 2,20-2,35 (mt : 1H); 2,31 (s : 3H); 2,40 (mt : 4H); 2,76 (mt :
1H); 2,99 (dt, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,23 (mt : 1H); 3,43 (mt : 4H); 3,49 (mt
: 1H); 3,85 (mt : 1H); 3,94 (dd, J = 18 og 5 Hz : 1H); 4,00-4,10 (mt : 2H);
4,54 (mt : 1H); 4,78 (d stor, J = 10 Hz : 1H); 4,82 (dd, J = 9 og 3 Hz : 1H);
4,91 (mt : 1H); 5,13 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,32 (d, J = 9
35 Hz : 1H); 5,77 (mt : 1H); 5,82 (d stor, J = 17 Hz : 1H); 5,86 (mt : 1H); 5,95
(mt : 1H); 6,19 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,51 (dd, J = 17 og 4 Hz : 1H); 8,12 (s :
1H).

N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycin kan fremstilles på følgende måte:

Til 0,15 g 5 %-ig palladium-på-karbon i suspensjon i 100 cm³ metanol, settes ved 20°C
 5 og under argon, 2,36 g benzyl-N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycinat. Etter 2½
 times omrøring ved 22°C under et hydrogentrykk på 1,6 bar tilsettes 50 cm³ vann og
 man filtrerer på Clarcel. Filterkaken vaskes med 3 x 70 cm³ vann ved 60°C. Filtratet
 konsentreres så til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 50°C. Resten tørkes ved 2,7 kPa og 50°C
 for å gi 1,5 g N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycin.

10

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆ med noen dråper CD₃COOD d₄, δ i ppm):
 2,65 (s : 3H); 2,98 (mt : 4H); 3,51 (mt : 4H); 3,68 (s : 2H).

Benzyl-N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycinat kan fremstilles på følgende måte:

15

Til 3 g 4-metylpiperazin-1-yl-karbonylchlorid-hydroklorid i oppløsning i 150 cm³ tetra-
 hydrofuran, settes ved 20°C, 4,2 cm³ trietylamin og 3,02 g benzylglycinathydroklorid.
 Etter 16 timers omrøring ved 60°C konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved
 2,7 kPa og resten tas opp i 80 cm³ diklormetan. Den organiske fase vaskes suksessivt
 20 med 2 x 100 cm³ mettet, vandig natriumbikarbonatoppløsning og 70 cm³ vann og tørkes
 så over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi
 1,9 g benzyl-N-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)glycinat i form av et hvitt faststoff.

25

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 2,18 (s : 3H); 2,25 (t, J = 5 Hz :
 4H); 3,30 (t, J = 5 Hz : 4H); 3,80 (d, J = 6 Hz : 2H); 5,13 (s : 2H); 7,02 (t, J
 = 6 Hz : 1H); 7,30-7,45 (mt : 5H).

Eksempel 66

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(3-karboksy)propyldisulfanyl]butyryl}-

30 **pristinamycin II_B**

Til 1,75 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i
 eksempel 1) i oppløsning i 50 cm³ diklormetan settes ved 20°C og under argon, 1,25 g
 4,4'-ditiodibutansyre, 1,03 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,06 g 4-dimetyl-
 aminopyridin. Etter 18 timers omrøring settes det 70 cm³ diklormetan til blandingen og
 35 den filtreres deretter for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet konsentreres deretter til
 tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 3,3 g av en rest som renses ved to suksessive flash-
 kromatografier og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 96:4 og 97,5:2,5.

Man oppnår en rest som tas opp i 25 cm³ destillert vann og som så oppløses ved tilsetning av en mettet, vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Den vandige fasen (pH 7-8) vaskes med 4 x 50 cm³ etylacetat og gjøres så sur med en 1N vandig saltsyreoppløsning til pH 2-3. Det opptrer et pastaformet presipitat som oppløses ved tilsetning
 5 av 250 cm³ diklormetan. Den organiske fase separeres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 0,7 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(3-karboksy)propylidisulfanyl]butyryl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

10 ¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,11 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50-2,30 (mt : 1H); 1,90 (s : 3H); 2,35-2,55 (mt : 4H); 2,65-2,85 (mt : 5H); 3,04 (mt : 1H); 3,26 (dt, J = 17 og 5 Hz : 1H); 3,56 (mt : 1H); 3,85 (mt : 1H); 4,07 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,75-4,85 (mt : 2H); 5,08 (demultiplisert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,29 (d, J = 9 Hz : 1H); 5,75-5,90 (mt : 1H); 5,79 (mt : 1H); 5,88 (dd, J = 16 og 1,5 Hz : 1H); 6,10-6,25 (mt : 1H); 6,17 (d, J = 15,5 Hz : 1H); 6,58 (dd, J = 16 og 5 Hz : 1H); 8,13 (s : 1H).
 15

Eksempel 67

20 **(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propylidisulfanyl]butyryl}pristinamycin II_B**

Til 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[(3-karboksy)propylidisulfanyl]butyryl}pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 70) i oppløsning i 93 cm³ diklormetan, settes ved 20°C og under argon, 0,97 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid, 0,5 cm³
 25 1-metyl-piperazin og 0,8 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 96 timers omrøring filtreres reaksjonsblandingen for å fjerne uoppløselige stoffer. Filtratet konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 2 g av en rest som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 96:4. Man oppnår 0,5 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-{4-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propylidisulfanyl]butyryl}-
 30 pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ 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); 1,65-2,10 (mt : 9H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,24 (mt : 1H); 2,32 (s : 3H); 2,35-2,50 (mt : 8H); 2,70-2,80 (mt : 1H); 2,71 (t, J = 7,5 Hz : 2H); 2,75 (t, J = 7 Hz : 2H); 3,00 (mt : 1H); 3,24 (mt : 1H); 3,40-3,55 (mt : 3H); 3,64 (t, J = 5 Hz : 2H); 3,86 (mt : 1H); 4,06 (mt : 1H); 4,55 (mt : 1H); 4,78 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 4,82 (dd, J =
 35

9 og 3 Hz : 1H); 5,11 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 5,30 (d, $J = 9,5$ Hz : 1H); 5,75-5,85 (mt : 1H); 5,76 (mt : 1H); 5,81 (dd, $J = 16$ og 2 Hz : 1H); 6,01 (mt : 1H); 6,19 (d, $J = 16$ Hz : 1H); 6,52 (dd, $J = 16$ og 5 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

5

Eksempel 68

(16R)-14-O-(3-karboksypropionyl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A

I en 3-halskolbe anbringes 560 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A (fremstilt som beskrevet i eksempel 8) i oppløsning i 3 cm³ pyridin og deretter tilsettes, ved 20°C, 286 mg ravsyreanhydrid og så 120 mg 4-dimetylaminopyridin. Etter 18 timers omrøring helles reaksjonsblandingen i 50 cm³ destillert vann og 10 cm³ diklormetan. Man tilsetter så den tilstrekkelige mengde 0,1N saltsyre til å justere pH-verdien til 4. Blandingen filtreres på bomull for å fjerne uoppløselige stoffer og deretter dekanteres den. Den vandige fase vaskes med 2 x 10 cm³ diklormetan. De organiske slås sammen og settes til metanol for å fullføre oppløseliggjøringen, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 670 mg av et faststoff som renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 97:3. Man oppnår på denne måte 530 mg av et produkt som på ny renses ved flashkromatografi og elueres med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5 for å gi et hvitt faststoff som omrøres i 15 minutter i 5 cm³ dietyleter, filtreres og tørkes ved 50°C og 90 Pa. Man oppnår 147 mg (16R)-14-O-(3-karboksypropionyl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A i form av et hvitt faststoff som smelter nær 156°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,99 (mt : 6H); 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz : 3H); 1,83 (s : 3H); 1,90-2,10 (mt : 2H); 2,27 (mt : 1H); 2,50-2,90 (mt : 7H); 3,08 (mt : 1H); 3,28 (mt : 1H); 4,00 (d stor, $J = 18$ Hz : 1H); 4,12 (mt : 1H); 4,20 (mt : 1H); 4,30 (mt : 1H); 4,72 (demultiplikert dublett, $J_{\text{HF}} = 48$ Hz : 1H); 4,85-5,00 (mt : 2H); 5,67 (mt : 1H); 5,71 (mt : 1H); 5,96 (d, $J = 16$ Hz : 1H); 5,98 (d, $J = 17$ Hz : 1H); 6,18 (t stor, $J = 2$ Hz : 1H); 6,61 (dd, $J = 17$ og 7 Hz : 1H); 7,02 (mt : 1H); 7,96 (s : 1H).

Eksempel 69

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpipezazin-1-yl-karbonyl)propionyl]-pristinamycin II_A-hydroklorid

Til 355 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpipezazin-1-yl-karbonyl)propionyl]pristinamycin II_A, oppløst i 3,5 cm³ absolutt etanol, settes 0,167 cm³ 3M saltsur eter, deretter langsomt 7 cm³ dietyleter inntil presipitering av et produkt. Etter 15

minutters omrøring filtreres produktet, skylles med den minimale mengde av en 1:2-blanding etanol:eter og tørkes så ved 20°C og 90 Pa for å gi 305 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]pristinamycin II_A-hydroklorid i form av et hvitt faststoff som smelter ved 192°C.

5

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ i ppm): 0,87 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,78 (s : 3H); 1,93 (mt : 1H); 2,02 (mt : 1H); 2,18 (mt : 1H); 2,50-2,80 (mt : 7H); 2,78 (s : 3H); 2,80-3,55 (mt : 8H); 3,66 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 3,90-4,25 (mt : 3H); 4,14 (mt : 1H); 4,25-4,55 (mf : 1H); 4,77 (dd, J = 9 og 1,5 Hz : 1H); 5,05 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,38 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,71 (mt : 2H); 5,88 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,12 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,36 (t stor, J = 2 Hz : 1H); 6,62 (dd, J = 16 og 5,5 Hz : 1H); 8,03 (mt : 1H); 8,61 (s : 1H); 10,58 (mf : 1H).

10

15 (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]-pristinamycin II_A kan fremstilles på følgende måte:

I en kolbe under nitrogen innføres 848 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A (fremstilt som beskrevet i eksempel 8), 24 cm³ diklormetan og 352 mg 4-(4-metyl-
20 piperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre. Den oppnådde blanding oppvarmes til oppløsning og deretter tilsettes, ved omgivelsestemperatur, 360 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og så 20 mg 4-dimetylaminopyridin. Etter 18 timers omrøring ved 20°C tilsettes ytterligere 36 mg N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 20 mg 4-dimetylaminopyridin. Reaksjons-
mediet omrøres så ved 20°C i 1 uke og filtreres, skylles med etylacetat og konsentreres
25 til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Den tykke olje som oppnås tas opp i 15 cm³ etylacetat og 30 cm³ diklormetan. Den organiske fase vaskes med 3 x 30 cm³ destillert vann, dekanteres, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa og 20°C, for å gi 1,05 g av en gul olje som renses ved flashkromatografi og elueres med
30 produkt som omrøres i 16 cm³ dietyleter i 18 timer, filtreres og tørkes ved 20°C og 90 Pa for å gi 640 mg (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[3-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)propionyl]pristinamycin II_A i form av et hvitt faststoff som smelter ved 130°C.

4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre kan fremstilles på følgende måte:

35

Til 20 cm³ dioksan settes 1,17 g ravsyreanhydrid og så 1,19 cm³ N-metylpiperazin. Etter 18 timers omrøring ved omgivelsestemperatur filtreres det dannede presipitat, vaskes

med en minimal mengde dioksan og så suksessivt med 2 x 10 cm³ aceton og 10 cm³ dietyleter. Etter tørking ved 2,7 kPa og 20°C oppnås 1,09 g 4-(4-metylpiperazin-1-yl)-4-okso-smørsyre i form av et hvitt faststoff som smelter ved 114°C.

5 **Eksempel 70**

(16R)-14-O-(4-karboksybutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A

Til 1,05 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A (fremstilt som beskrevet i eksempel 8) i oppløsning i 5,5 cm³ pyridin, settes ved 20°C og under argon 0,68 g glutarsyreanhydrid og 0,24 g 4-dimetylaminopyridin. Etter 24 timers omrøring konsentreres reaksjonsblandingen til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi en rest som tas opp i 110 cm³ etylacetat og 55 cm³ destillert vann. Den organiske fase dekanteres, vaskes suksessivt med 2 x 55 cm³ destillert vann, 55 cm³ av en 0,1N vandig saltsyreoppløsning, 2 x 55 cm³ destillert vann og 2 x 55 cm³ av en mettet, vandig natriumkloridoppløsning. Etter tørking over magnesiumsulfat og filtrering, konsentreres den organiske fase til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår 0,95 g av en rest som oppløses i 100 cm³ diklormetan og ekstraheres med 100 cm³ 1 %-ig vandig natriumhydrogenkarbonatoppløsning. Den oppnådde emulsjon settes til 500 cm³ etylacetat for å tillate dekantering. Den vandige fase separeres, vaskes på ny med 3 x 100 cm³ etylacetat, surgjøres med 1N vandig saltsyreoppløsning til en pH-verdi nær 2 og ekstraheres så tre ganger med diklormetan i mengdene 200, 100 og 100 cm³. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa. Man oppnår på denne måte 0,33 g (16R)-14-O-(4-karboksybutyryl)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A i form av et beigefarvet faststoff som smelter ved 116°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,98 (mt : 6H); 1,12 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,80-2,10 (mt : 4H); 1,82 (s : 3H); 2,15-2,45 (mt : 5H); 2,65-2,90 (mt : 3H); 3,08 (mt : 1H); 3,26 (dt, J = 16 og 3,5 Hz : 1H); 3,99 (d stor, J = 18 Hz : 1H); 4,05-4,35 (mt : 3H); 4,71 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 4,85-5,00 (mt : 2H); 5,60-5,75 (mt : 2H); 5,96 (d, J = 16 Hz : 1H); 5,98 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,18 (t, J = 3 Hz : 1H); 6,61 (dd, J = 16 og 7 Hz : 1H); 7,09 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 7,95 (s : 1H).

Eksempel 71

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]-pristinamycin II_A

Til 1 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_A (fremstilt som beskrevet i eksempel 8) i oppløsning i 30 cm³ diklormetan, settes ved 20°C og under argon, 0,48 g 4-(4-

metylpiperazin-1-yl-karbonyl)smørsyre, 0,48 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid og 0,14 g 4-dimetylamino-pyridin. Etter 20 timers omrøring ved 20°C helles reaksjonsblandingen i 50 cm³ destillert vann og 10 cm³ diklormetan. Den resulterende blanding filtreres for å fjerne uoppløselige stoffer. Den organiske fase dekanteres og den vandige fase ekstraheres med 2 x 100 cm³ diklormetan. De organiske faser forenes, tørkes over magnesiumsulfat, filtreres og konsentreres til tørr tilstand ved 2,7 kPa for å gi 1,6 g av en rest som renses ved to suksessive flashkromatografier med eluering med diklormetan:metanol i volumforholdet 95:5. Man oppnår etter omrøring i dietyleter, filtrering og tørking ved 2,7 kPa, 0,6 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[4-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)butyryl]pristinamycin II_A i form av et pastaformet faststoff som smelter nær 120°C.

¹H-NMR-spektrum (500 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,99 (mt : 6H); 1,13 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,84 (s : 3H); 1,90-2,10 (mt : 2H); 1,92 (mt : 2H); 2,15-2,45 (mt : 9 H); 2,30 (s : 3H); 2,65-2,90 (mt : 3H); 3,07 (mt : 1H); 3,27 (dt, J = 15 og 3,5 Hz : 1H); 3,46 (mt : 2H); 3,63 (mt : 2H); 3,99 (d stor, J = 17,5 Hz : 1H); 4,10-4,25 (mt : 2H); 4,30 (mt : 1H); 4,71 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 4,90 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 4,95 (dd, J = 10 og 2 Hz : 1H); 5,65 (dt, J = 9,5 og 4 Hz : 1H); 5,72 (mt : 1H); 5,96 (d, J = 16 Hz : 1H); 5,98 (d stor, J = 16,5 Hz : 1H); 6,17 (t, J = 3 Hz : 1H); 6,60 (dd, J = 16,5 og 7 Hz : 1H); 7,02 (t, J = 5,5 Hz : 1H); 7,94 (s : 1H).

4-(4-metylpiperazin-1-yl-karbonyl)smørsyre kan fremstilles i henhold til DE 78-2851953.

25

Eksempel 72

(16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(1R,2R)-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-cykloheksankarbonyl]pristinamycin II_B

Man arbeider på en måte analogt det som er beskrevet i eksempel 60, men går ut fra 0,83 g (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B (fremstilt som beskrevet i eksempel 1), 0,40 g (1R,2R)-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)-karbonyl]-1-cykloheksankarboksylsyre, 0,10 g 4-dimetylamino-pyridin, 30 cm³ diklormetan og 0,40 g N,N'-dicykloheksylkarbodiimid. Etter en behandling analogt eksempel 60, renses råproduktet ved flashkromatografi og eluering med diklormetan:acetonitril:metanol i volumforholdet 90:5:5 og så med kolonnekromatografi på aluminiumoksyd CBT1 og eluering med etylacetat:metanol i volumforholdet 98:2 for å gi 0,40 g (16R)-16-desokso-16-fluor-14-O-[(1R,2R)-[2-

35

(4-metylpiperazin-1-yl)karbonyl]-1-cykloheksankarbonyl}pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,95 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,09 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,20-1,45 (mt : 4H); 1,55-2,45 (mt : 17H); 1,83 (s : 3H); 2,50 (mt : 1H); 2,70-2,85 (mt : 3H); 3,00 (mt : 1H); 3,22 (mt : 1H); 3,44 (mt : 1H); 3,45-3,65 (mt : 4H); 3,88 (mt : 1H); 4,04 (mt : 1H); 4,53 (mt : 1H); 4,70-4,85 (mt : 2H); 5,10 (demultiplikert dublett, J_{HF} = 48 Hz : 1H); 5,29 (d, J = 10 Hz : 1H); 5,65-5,80 (mt : 2H); 5,81 (d stor, J = 16 Hz : 1H); 6,02 (mt : 1H); 6,18 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,50 (dd, J = 16 og 4 Hz : 1H); 8,12 (s : 1H).

(1R,2R)-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)-karbonyl]-1-cykloheksankarboksylsyre kan fremstilles på følgende måte:

Til 0,50 g (-)-trans-1,2-cykloheksandikarboksylsyreanhydrid i oppløsning ved -15°C i 20 cm³ dioksan settes, under argon, 0,37 cm³ N-metylpiperazin i oppløsning i 5 cm³ dioksan. Etter 1,25 timer ved 20°C filtreres reaksjonsblandingen, faststoffet vaskes med 20 cm³ dietyleter, helles av og tørkes så ved 2,7 kPa og 20°C for å gi 0,65 g (1R,2R)-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)-karbonyl]-1-cykloheksankarboksylsyre i form av et hvitt faststoff.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 1,20-1,60 (mt : 4H); 1,65-1,90 (mt : 3H); 2,05-2,35 (mt : 3H); 2,37 (s : 3H); 2,70-2,95 (mt : 5H); 3,43 (mt : 1H); 3,84 (d stor, J = 13,5 Hz : 1H); 4,30 (d, J = 12,5 Hz : 1H).

Eksempel 73

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

Ved å arbeide på en måte analogt eksempel 4, men ved å gå ut fra tetra-n-butylammoniumnitrid oppnås (16R)-16-azido-16-desokso-pristinamycin II_B i form av et hvitt faststoff som smelter nær 135°C under dekomponering.

¹H-NMR-spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ i ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,01 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,10 (d, J = 6,5 Hz : 3H); 1,50-1,65 (mt : 1H); 1,75-2,05 (mt : 5H); 1,88 (s : 3H); 2,15 (mt : 1H); 2,77 (mt : 1H); 2,90 (dd, J = 17 og 6 Hz : 1H); 3,15 (dd, J = 17 og 7 Hz : 1H); 3,49 (mt : 1H); 3,88 (mt : 1H); 3,95-4,15 (mt : 2H); 4,54 (mt : 1H); 4,70-4,80 (mt : 2H); 4,83 (dd, J = 9 og 3 Hz :

1H); 5,37 (d, J = 9,5 Hz : 1H); 5,75 (mt : 1H); 5,82 (dd, J = 17 og 1,5 Hz : 1H); 5,97 (mt : 1H); 6,22 (d, J = 16 Hz : 1H); 6,52 (dd, J = 17 og 5 Hz : 1H); 8,15 (s : 1H).

- 5 Som nevnt omfatter foreliggende oppfinnelse likeledes farmasøytiske preparater som inneholder minst et streptograminderivat ifølge oppfinnelsen, i ren form, assosiert til minst et streptograminderivat fra gruppe B, eventuelt i form av salt, og/eller i form av en assosiasjon med en eller flere fortynningsmidler eller adjuvanter av kompatibel og farmasøytisk type.

10

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

- Som faste preparater for oral administrering kan man benyttes presslegemer, piller, gel- kapsler, pulvere eller granuler. I disse preparater er den aktive bestanddel ifølge opp-
15 finnelsen, generelt i form av en assosiasjon, blandet med ett eller flere inerte fortynningsmidler eller adjuvanter som sakkarose, laktose eller stivelse. Preparatene kan omfatte andre stoffer enn fortynningsmidler, for eksempel smøremidler som magnesiumstearat eller omhyllingsmidler ment for kontrollert frigivning.

20

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

25

luktmidler.

- Preparater for parenteral administrering kan være sterile oppløsninger eller emulsjoner. Som bærer eller vehikkel kan man benytte propylenglykol, en polyetylenglykol, vegetabilske oljer og særlig olivenolje, injiserbare, organiske estere som etyloleat. Prepara-
30 tene kan likeledes inneholde adjuvanter særlig fuktemidler, isotoniserende midler, emulgatorer, dispergatorer eller stabilisatorer.

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

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

- 5 Preparater for rektal administrering er suppositorier eller rektalkapsler som i tillegg til den aktive bestanddel inneholder drøyemidler som kakaosmør, semisyntetiske glycerider eller polyetylglykoler.

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

- 15 I humanterapien er de nye streptograminderivater ifølge oppfinnelsen spesielt egnet ved behandling av infeksjoner av bakteriell opprinnelse. Dosene avhenger av den tilsktede effekt og behandlingens varighet. Legen bestemmer den doseringen som anses mest egnet som funksjon av behandling, alder, vekt, infeksjonsgrad og andre faktorer hos individet som skal behandles. Generelt ligger dosene mellom 0,5 og 3 g aktivt produkt for 2 eller 3 administreringer pr. dag, oralt eller parenteralt for en voksen person.

Det følgende eksempel skal illustrere et preparat ifølge oppfinnelsen.

25 **Eksempel**

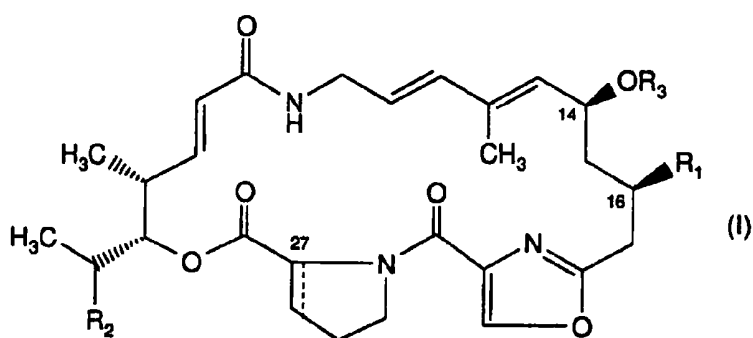
Man fremstiller på i og for seg kjent måte presstabletter med en dose på 250 mg aktiv bestanddel og med følgende sammensetning:

- (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II _B	175 mg
- pristinamycin I _B	
- Drøyemiddel: Stivelse, hydratisert silikagel, dekstrin,	75 mg
gelatin, magnesiumstearat: qsp	500 mg

P a t e n t k r a v

1.

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



der:

- R₁ betyr et halogenatom eller en azido- eller tiocyanatores,
- 10 - R₂ betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylrest,
- R₃ betyr et hydrogenatom eller en rest av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, arali-
 fatisk, heterocyklisk eller heterocyklylalatisk ester, som kan være substituert, og
- bindingen --- betyr en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding,

15 samt deres salter i den grad de eksisterer,

hvor resten R₃ av en alifatisk, cykloalifatisk, aromatisk, aralifatisk, heterocyklisk eller
 heterocyklylalatisk ester som kan være substituert, er en rest

R'₃-CO-, der R'₃ betyr fenyl eller fenylalkyl som eventuelt er substituert på fenylresten
 20 [med en eller flere rester valgt blant alkyl, som eventuelt bærer en rest NR'R'', der
 restene R' og R'' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer eller alkylrester
 som sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet kan danne en mettet eller
 umettet heterocyklylrest med 3 til 8 kjedeled, eventuelt omfattende et ytterligere
 heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet nevnte heterocykel selv kan
 25 være substituert med en eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkylalkoxyalkyl,
 alkylalkoxykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, mettet eller umettet med
 3 til 8 kjedeled, eller -CH₂-CO-NR'R''), eller R' og/eller R'' kan være hydroksyalkyl,
 fenyl, heterocyklyl, mettet eller umettet med 3 til 8 kjedeled, -CO-NR'R'' der NR'R''
 er som definert ovenfor, eller alkyl eller acyl substituert med NR'R'' som definert

ovenfor], eller også kan R'_3 være valgt blant fenyl- eller fenylalkylrester substituert på fenylresten på en eller flere rester [valgt blant alkyl, som kan være substituert med en alkylloksy- eller alkyltiorest som eventuelt selv bærer en karboksyrester eller en rest $NR'R''$ som definert ovenfor eller valgt blant acylloksy som kan være substituert med $NR'R''$ som definert ovenfor], eller R'_3 kan være valgt blant alkyl eller sykloalkyl, eventuelt substituert [med karboksy, karboksyalkyldisulfanyl eller med en rest $NR'R''$, - $CH_2-NR'R''$, - $CO-NR'R''$, eller med alkylloksykarbonyl, alkylloksy eller alkylidisulfanyl som eventuelt er substituert med $NR'R''$ eller - $CO-NR'R''$, der $NR'R''$ er som angitt ovenfor], eller også kan R'_3 være valgt blant mettede eller umettede heterocyklylrester med 3 til 8 kjedeled, eventuelt substituert [med alkyl eller acyl som selv eventuelt er substituert med $NR'R''$],

hvor

alkyl- eller acylrestene eller -delene er, hvis ikke annet er sagt, rette eller forgrenede og inneholder 1 til 12 karbonatomer, heterocyklylrester velges blant pyrrolidinyl, pyrrolyl, furyl, tienyl, imidazolyl, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, pyrizanyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, imidazolidinyl, aryl velges blant fenyl som eventuelt er substituert med alkyl, alkylloksy, halogen eller med en rest $-CH_2OH$, $-(CH_2)_n-NH_2$, $-(CH_2)_n-NHalkyl$ eller $-(CH_2)_n-N(alkyl)_2$.

2.

Derivat fra gruppe A av streptograminene ifølge krav 1, k a r a k t e r i - s e r t v e d a t

- R_1 betyr et fluor-, klor-, brom eller iodatom eller en azido- eller tiocyanatorester,
- R_2 betyr en metylrest,
- R_3 betyr et hydrogenatom eller en rest R'_3-CO- , der R'_3 er fenyl eller fenylalkyl, usubstituert eller substituert på fenylresten [med en eller flere rester valgt blant alkyl som eventuelt bærer en $NR'R''$ -rest, der restene R' og R'' er like eller forskjellige, og kan være hydrogenatomer eller alkylrester som sammen med nitrogenatomet hvor til de er bundet kan danne en heterocyklylrest som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled og som eventuelt omfatter et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen, idet denne heterocyklyl i sin tur kan være substituert med en

- eller flere rester (alkyl, hydroksyalkyl, alkyloksyalkyl, alkyloksykarbonylalkyl, aryl, heterocyklyl, heterocyklyl, som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, eller -CH₂-CO-NR'R''), eller også kan R' og/eller R'' være hydroksyalkyl, fenyl, heterocyklylalkyl som er mettet eller umettet og har 3 til 8 kjedeled, -CO-NR'R'', der NR'R'' er som tidligere definert, eller alkyl eller acyl som er substituert med NR'R'' som definert ovenfor], eller også kan R'₃ være en fenylrest som er substituert med en eller flere rester [valgt blant alkyl som kan være substituert med en alkyloksi- eller alkyltiorest, som eventuelt i sin tur bærer en karboksyrester eller en rest NR'R'' som definert ovenfor, eller valgt blant acyloksi som kan være substituert med NR'R'' som definert tidligere], eller også kan R'₃ være valgt blant alkyl- eller cykloalkylrester som eventuelt er substituert [med en karboksi- eller karboksyalkyldisulfanylrest eller med en rest NR'R'', -CH₂-NR'R'', -CO-NR'R'' eller med alkyloksykarbonyl, alkyloksi eller alkylidisulfanyl som eventuelt er substituert med NR'R'' eller -CO-NR'R'', der NR'R'' er som angitt tidligere], eller også kan R'₃ være valgt blant mettet eller umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeled eventuelt substituert [med alkyl eller acyl som i sin tur eventuelt er substituert med NR'R''], forutsatt at heterocyklene er valgt blant pyrrolidinyl, imidazolyl, pyridyl, piperidinyl, piperazinyl eller morfolinyl, og
- bindingen --- representerer en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding,

samt deres salter hvis de eksisterer.

3.

- 25 Derivat fra gruppe A av streptograminene ifølge ett av kravene 1 til 2, k a r - a k t e r i s e r t v e d at det er (16R)-16-desokso-16-fluor-pristinamycin II_B.

4.

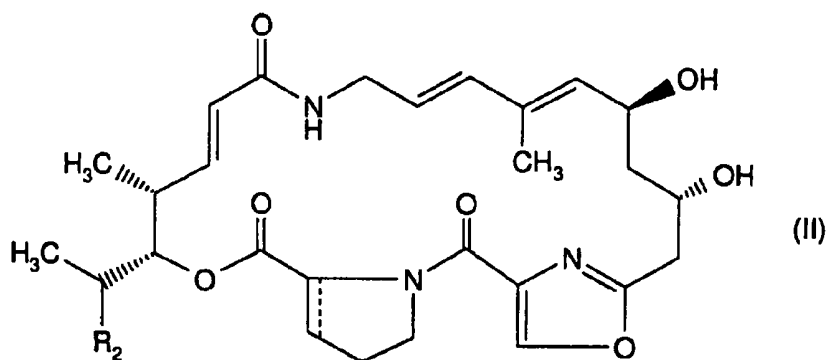
- 30 Derivat fra gruppe A av streptograminene ifølge ett av kravene 1 til 2, k a r - a k t e r i s e r t v e d at det er (16R)-16-desokso-16-tiocyanato-pristinamycin II_B.

5.

- 35 Derivat fra gruppe A av streptograminene ifølge ett av kravene 1 til 2, k a r - a k t e r i s e r t v e d at det er (16R)-16-desokso-16-klor-pristinamycin II_B.

Derivat fra gruppe A av streptograminene ifølge ett av kravene 1 til 2, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at det er (16R)-16-desokso-16-fluor-pristina-
mycin II_A

Fremgangsmåte for fremstilling av et derivat fra gruppe A av streptograminene i henhold til krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at man halogenerer, 15 at man transformerer til azid eller at man transformerer til tiocyanat, et derivat av streptogramin med den generelle formel:



20 R₂ er som definert ovenfor, bindingen --- betyr en enkeltbinding (stereokjemi 27R) eller en dobbeltbinding, og der hydroksyfunksjonen i 14-posisjon er beskyttet på forhånd, så eliminerer den beskyttende rest og eventuelt, for å oppnå et derivat av streptogramin fra gruppe A i henhold til krav 1 eller 2, der R₃ er forskjellig fra et hydrogenatom, innfører den alifatiske, cykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterocykliske eller hetero-
25 cyklylalifatiske esterrest som kan være substituert (R₃) og eventuelt omdanner det til et salt hvis et slikt eksisterer.

9.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at man arbeider i nærvær av et aminosvoveltrifluorid eller i nærvær av svoveltetrafluorid, eller ved hjelp av en reaktant som et halogenid, et nitrid eller et tiocyanat av tetraalkyl-
 5 ammonium, trialkylbenzylammonium eller trialkylfenylammonium eller ved hjelp av et halogenid, et nitrid eller et tiocyanat av et alkalimetall, eventuelt tilsatt en kroneeter.

10.

Fremgangsmåte ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at man for fluorering arbeider ved innvirkning av et fluoreringsmiddel valgt blant svovel-
 10 fluorid, heksafluorpropyldietylamin eller N-(2-klor-1,1,2-trifluoretyl)dietylamin.

11.

Fremgangsmåte ifølge kravene 8, 9 eller 10, k a r a k t e r i s e r t
 15 v e d at forestringen gjennomføres med et forestringsmiddel i form av en syre eller et aktivt derivat av en syre under vanlige betingelser.

12.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 8, 9 eller 11, k a r a k -
 20 t e r i s e r t v e d at aminosvoveltrifluoridet kan velges blant dietylaminosvoveltrifluorid, bis-(2-metoksyetyl)aminosvoveltrifluorid eller morfolino-svoveltrifluorid.

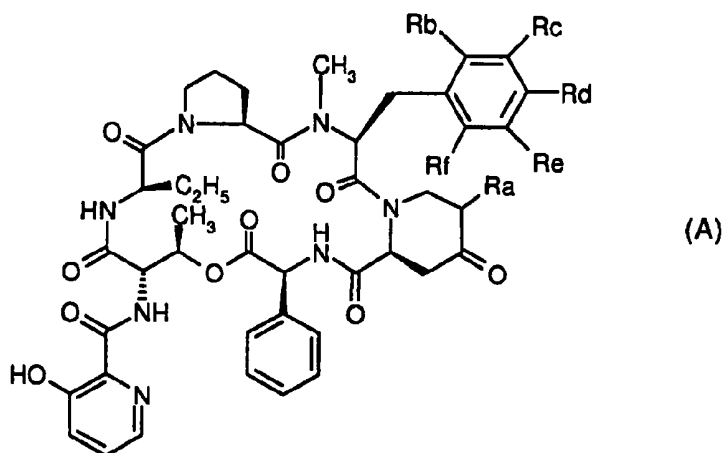
13.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det om-
 25 fatter et streptograminderivat fra gruppe A ifølge krav 1 i ren form eller i form av en assosiasjon med minst et streptograminderivat fra gruppe B, eventuelt i form av salt, og/eller i form av en assosiasjon med et eller flere fortynningsmidler eller hjelpestoffer av farmasøytisk akseptabel og kompatibel type.

30

14.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t
 v e d at streptograminderivatet fra gruppe B er valgt blant de naturlige forbindelser: pristinamycin IA, pristinamycin IB, pristinamycin IC, pristinamycin ID, pristinamycin
 35 IE, pristinamycin IF, pristinamycin IG, virginiamycin S1, S3 eller S4, vernamycin B eller C, etamycin eller blant hemisyntesederivater med den generelle formel:



der:

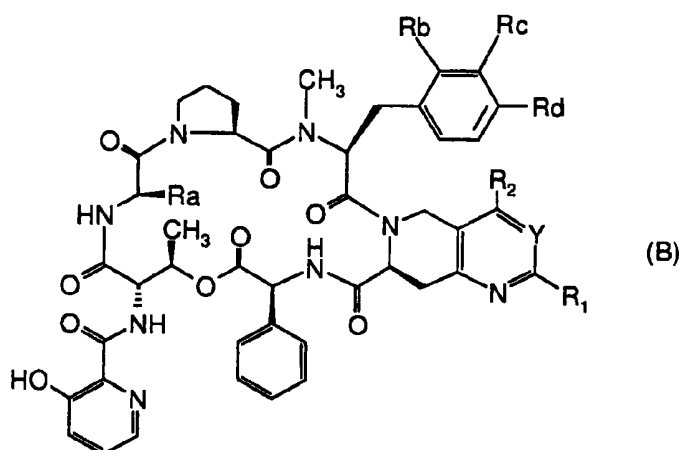
1. Rb, Rc, Re og Rf er hydrogenatomer, Rd er et hydrogenatom eller en dimetylaminorest og Ra er en rest med strukturen $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$, der R'a er pyrrolidiny-3-tio, piperidyl-3 (eller -4)tio som kan være substitueret med alkyl, alkyltio substitueret med 1 eller 2 hydroksysulfonyl, alkylamino, dialkylamino (i sin tur eventuelt substitueret med merkpto eller dialkylamino), eller substitueret med 1 eller 2 eventuelt substituerede piperazinringer, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pyrrolidiny-1, piperidyl-2, -3 eller -4, eller pyrrolidiny-2 eller -3 (som kan være substitueret med alkyl), eller Ra er en rest med strukturen $=\text{CHR}'\text{a}$ der R'a er pyrrolidiny-3-amino, piperidyl-3 (eller -4)amino, pyrrolidiny-3-oksy, piperidyl-3 (eller -4)oksy, pyrrolidiny-3-tio, piperidyl-3 (eller -4)tio som kan være substitueret med alkyl, eller R'a er alkylamino, alkyloksi eller alkyltio, substitueret med 1 eller 2 hydroksysulfonyl, alkylamino, dialkylamino (i sin tur eventuelt substitueret med dialkylamino) eller med trialkylamino, imidazolyl-4 eller -5, eller med 1 eller 2 eventuelt substituerede piperazinringer, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pyrrolidiny-1, piperidyl-2, -3 eller -4, eller pyrrolidiny-2 eller -3 (som kan være substitueret med alkyl), eller

Ra er kinuklidiny-3 (eller -4)tiometylrest eller også

2. Ra er et hydrogenatom og

- a) Rb, Re og Rf er enten hydrogenatomer, Rd en rest $-\text{NHCH}_3$ eller $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ og Rc er et klor- eller bromatom, eller betyr en C_{3-5} -alkenylrest (hvis Rd er $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

- b) eller Rb, Rd, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rc er et halogen, eller aminomonoalkyl, aminodialkyl, alkyloksy, trifluormetyloksy, tioalkyl, C₁₋₃-alkyl eller trihalogenmetyl,
- 5 c) eller Rb, Rc, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rd er halogen, eller etylamino, diethylamino eller metyletylamino, alkyloksy eller trifluormetyloksy, tioalkyl, C₁₋₆-alkyl, aryl eller trihalogenmetyl,
- d) eller Rb, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rc er halogen eller en aminomonoalkyl- eller aminodialkylrest, alkyloksy eller trifluormetoksy, tioalkyl, C₁₋₃-alkyl, og Rd er
10 halogen eller amino, aminomonoalkyl eller aminodialkyl, alkyloksy eller trifluormetyloksy, tioalkyl, C₁₋₆-alkyl eller trihalogenmetyl, eller
- e) Rc, Re og Rf betyr et hydrogenatom og Rb og Rd betyr en metylrest;
- 15 eller også blant hemisyntesederivater med den generelle formel:



der

- 20 Y er et nitrogenatom eller en rest =CR₃-,

- R₁ er et hydrogenatom, C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₃₋₈-cykloalkyl, mettet eller umettet heterocyklyl med 3 til 8 kjedeled, feny, [som eventuelt er substituert med et eller flere halogenatomer eller hydroksy, alkyl, alkyloksy, alkyltio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, amino, alkylamino eller dialkylamino] eller en rest NR'R'', R' og R'' er like eller forskjellige og kan være hydrogenatomer eller C₁₋₃-alkylrester, eller sammen med
25 nitrogenomet hvor til de er bundet kan danne en heterocykel med 3 til 8 kjedeled,

eventuelt inneholdende et ytterligere heteroatom valgt blant oksygen, svovel eller nitrogen og eventuelt substituert [med en alkyl-, C₂₋₈-alkenyl-, C₃₋₆-cykloalkyl-, mettet eller umettet 4- til 6-leddet heterocyklyl-, benzyl-, fenyl- eller en fenylrest som er substituert som definert tidligere for R₁], eller

5

når Y er en rest =CR₃-, kan R₁ også være halogenmetyl, hydroksymetyl, alkylloksymetyl, alkyltiometyl der alkyl delen eventuelt er substituert med en NR'R'', alkylsulfonimetyl, alkylsulfonimetyl, acylloksymetyl, benzoyloksymetyl, syklopropylaminometyl eller -(CH₂)_nNR'R'', der n er et helt tall fra 1 til 4 og R' og R'' er som

10 angitt ovenfor, eller, hvis R₃ er et hydrogenatom kan R₁ også være formyl, karboksy, alkylloksykarbonyl eller -CONR'R'', der R' og R'' er som angitt ovenfor, eller

når Y er et nitrogenatom, kan R₁ også være en rest -XR⁰, der X er et oksygen- eller svovelatom, en sulfenyl- eller sulfonylest, eller en rest NH og R⁰ er en C₁₋₈-alkylrest, C₃₋₆-cykloalkylrest, mettet eller umettet 3- til 8-leddet heterocyklylrest, 3- til 8-leddet heterocyklylmetyl, der heterocyklyl delen er bundet til metylesten via et karbonatom, fenyl, substituert fenyl, med et eller flere halogenatomer eller hydroksy-, alkyl-, alkylloksy-, alkyltio-, alkylsulfenyl-, alkylsulfonyle-, amino-, alkylamino- eller dialkylamino- rest, eller en rest -(CH₂)_nNR'R'', der R' og R'' er som angitt ovenfor og n er et helt tall

20 fra 2 til 4, eller også, hvis X betyr NH, kan R⁰ betyr et hydrogenatom,

R₂ er et hydrogenatom eller C₁₋₃-alkylrest,

R₃ er et hydrogenatom eller en alkyl-, karboksy-, alkylloksykarbonyl- eller karbamoyl- rest med strukturen -CO-NR'R'', der R' og R'' er som angitt ovenfor,

25

R_a er en metyl- eller etylrest, og

R_b, R_c og R_d har de nedenfor gitte definisjoner:

30

1) R_b og R_c er hydrogenatomer, R_d er et hydrogenatom eller en metylamino- eller dimetylaminorest,

2) R_b er et hydrogenatom, R_c er et hydrogen-, klor- eller bromatom, eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest og R_d er en rest -NMe-R''', der R''' er en alkylrest, C₂₋₄-hydroksyalkylrest eller C₂₋₈-alkenylrest, eventuelt substituert med fenyl, C₃₋₆-cykloalkyl, metyl, benzyl, substituert benzyl (med et eller flere halogenatomer eller hydroksy-, alkyl-,

35

- alkyloksy, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, amino-, alkylamino- eller dialkylaminorester), 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, eventuelt substituert (med en alkylrest, C₂₋₈-alkenylrest, C₃₋₆-cykloalkylrest, mettet eller umettet 4- til 6-leddet heterocyklylrest, fenyl, fenyl som er substituert som definert ovenfor for definisjonen av R₁ eller benzyl), eller også betyr R''' en cyanometylrest, eller -CH₂COR_e, der enten R_e er -OR'-e med R'-e lik hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, benzyl eller heterocyklylmetyl, der heterocyklyldelen inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen, eller R_e er en alkylamino-, alkylmetylamino-, heterocyklylamino- eller heterocyklylmetylaminorest, der heterocyklyldelen er mettet og inneholder 5 til 6 kjedeled og 1 eller 2 heteroatomer valgt blant svovel, oksygen eller nitrogen som eventuelt er substituert med en alkyl-, benzyl- eller alkyloksykarbonylrest,
- 3) R_b er et hydrogenatom, R_d er en rest -NHCH₃ eller -N(CH₃)₂ og R_c er et klor- eller bromatom, eller betyr en C₃₋₅-alkenylrest [hvis R_d er -N(CH₃)₂],
- 4) R_b og R_d er hydrogenatomer og R_c er et halogenatom, eller en alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksy-, trifluormetoksy-, tioalkyl-, C₁₋₆-alkyl- eller trihalogenmetyl,
- 5) R_b og R_c er hydrogenatomer og R_d er et halogenatom, eller en etylamino-, dietyl-amino- eller metyletylaminorest, alkyloksy- eller trifluormetoksy-, alkyltio-, alkylsulfinyl-, alkylsulfonyl-, C₁₋₆-alkyl-, fenyl- eller trihalogenmetylrest,
- 6) R_b er et hydrogenatom og R_c er et halogenatom eller en alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksy- eller trifluormetoksy-, tioalkyl-, C₁₋₃-alkylrest og R_d er et halogenatom eller en amino-, alkylamino- eller dialkylaminorest, alkyloksy- eller trifluormetoksyrest, tioalkyl-, C₁₋₆-alkyl- eller trihalogenmetylrest,
- 7) R_c er et hydrogenatom og R_b og R_d betyr en metylrest,

samt deres salter.