

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9909708**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/02146**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/10895**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 227

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 7/06

A 61 K 38/08

A 61 P 31/04

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA S. A., Antony, FR;

(72) Původce:

Bacqué Eric, Morsang sur Orge, FR;

Barriere Jean-Claude, Bures sur Yvette, FR;

Doerflinger Gilles, Les Ulis, FR;

Dutruc-Rosset Gilles, Paris, FR;

Pantel Guy, La Queue En Brie, FR;

(74) Zástupce:

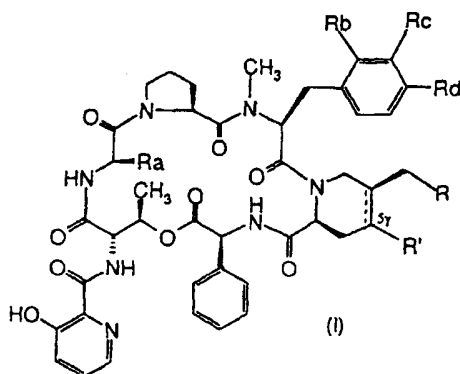
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty streptograminu, způsob jejich přípravy
a kompozice, které je obsahují**

(57) Anotace:

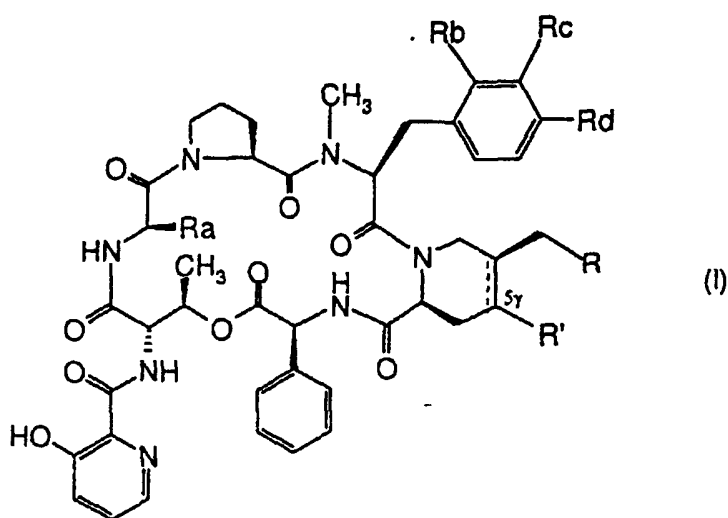
Popisují se deriváty streptograminu skupiny B obecného vzorce I, kde R, R¹, Ra, Rb, Rc a Rd mají specifický význam. tyto deriváty jsou zvláště vhodné pro použití jako antimikrobiální činidla, popřípadě společně s nejméně jedním derivátem streptograminu skupiny A.



Deriváty streptograminu, způsob jejich přípravy a kompozice, které je obsahují

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká derivátů streptograminu skupiny B obecného vzorce I:



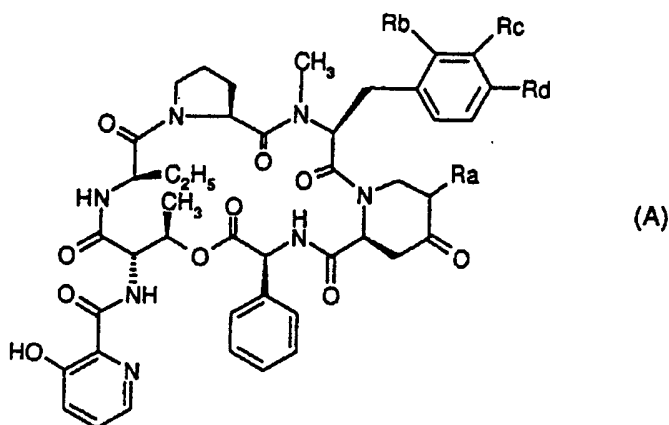
a také jejich solí, pokud existují, které mají zvláště výhodnou antibakteriální aktivitu, samotných nebo v kombinaci s deriváty streptograminu skupiny A.

Dosavadní stav techniky

Ze známých streptograminů byl poprvé v roce 1955 izolován pristinamycin (RP 7293), který je antibakterálním činidlem přírodního původu produkovaným *Streptomyces pristinaespiralis*. Pristinamycin, prodáváný pod názvem Pyrostacine[®], obsahuje hlavně pristinamycin IA kombinovaný s pristinamycinem IIA.

Jiné antibakteriální činidlo z třídy streptograminů, virginiamycin, bylo získáno z *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics a Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. Virginiamycin (Staphylomycine[®]) obsahuje hlavně faktor S kombinovaný s faktorem M₁.

Polosyntetické deriváty streptograminů mají vzorec A:



kde

Ra je skupina vzorce $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$, kde R'a je skupina heterocyklylthiolového typu, která může být substituovaná nebo alternativně skupina vzorce $=\text{CHR}'\text{a}$, kde R'a je substituovaná alkylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo alkylthioskupina, nebo skupina heterocyklylaminového, heterocyklyloxy nebo heterocyklylthiolového typu, která může být substituovaná, Rb a Rc atomy vodíku a Rd je atom vodíku nebo dimethylaminoskupina nebo alternativně Ra je atom vodíku a Rb je atom vodíku nebo methylová skupina, a Rc a Rd jsou atomy vodíku nebo různé substituenty a tyto deriváty jsou popsány v patentových přihláškách EP 133 097, EP 248 703, EP 770 132 a EP 772 630.

Když se kombinují s polosyntetickou složkou streptograminu skupiny A, mají synergistickou aktivitu a mohou se použít jako antibakteriální činidla buď prostřednictvím injekce nebo orální cestou.

Evropský patent EP 133 098 také popisuje deriváty synergistinu skupiny B nesoucí aminomethylenylové řetězce v poloze 5δ, které jsou syntetickými meziprodukty.

Podstata vynálezu

Nyní bylo zjištěno, a jedná se o předmět podle předkládaného vynálezu, že sloučeniny obecného vzorce I, kde:

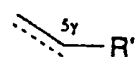
R je skupina vzorce $-NR_1R_2$ nebo $-SR_3$ kde:

R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou, alkenylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, fenylalkylová skupina, která je popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu nebo alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, alkyloxyskupinou nebo dialkylaminoskupinou, nasycená nebo nenasycená heterocyklylalkylová skupina obsahující 3 až 8 členů obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom síry a atom kyslíku nebo dialkylaminoalkylová skupina, nebo alternativně

R_1 a R_2 tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tříčlennou až dvanáctičlennou, nasycenou, částečně nasycenou nebo nenasycenou monocyklickou nebo polycyklickou heterocyklickou skupinu obsahující jiný heteroatom vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a popřípadě substituovanou jednou nebo více hydroxylovými skupinami, alkylovými skupinami, fenyllovými skupinami popřípadě substituovanými atomem halogenu, fenylalkylovými skupinami, fenylalkenylovými skupinami obsahujícími v alkenylové části 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovými skupinami, acylovými skupinami nebo alkyloxykarbonylovými skupinami, nebo heterocyklylovými skupinami nebo heterocyklylkarbonylovými skupinami, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená a obsahuje 4 až 6 členů, a obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných

ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku,

R_3 je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku substituovaná skupinou $-NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina nebo tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklickou skupinu, která je definovaná výše nebo alternativně R_3 je tříčlenná až sedmičlenná, nasycená nebo nenasycená, monocyklická nebo polycyklická heterocyklylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina popřípadě obsahující jiný heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou,



je nenasycený zbytek kruhu, který není substituovaný v poloze 5γ : nebo nasycený zbytek kruhu, který je substituovaný v poloze 5γ atomem fluoru:

R_a je methylová skupina nebo ethylová skupina a

R_b , R_c a R_d mají definice uvedené níže:

1) R_b a R_c jsou atomy vodíku a R_d je atom vodíku nebo methylaminoskupina nebo dimethylaminoskupina,

2) R_b je atom vodíku, R_c je atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu nebo je to alkenylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku a R_d je skupina $-NMe-R'''$, kde R''' je alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, cykloalkylmethylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, substituovaná benzylová skupina, která je

substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo hydroxylová skupina, alkylová skupina, alkyloxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, dále je to heterocyklylmethylová skupina nebo heterocyklylethylová skupina, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená a pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomu síry, atomu kyslíku a atomu dusíku, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, nasycenou nebo nenasycenou heterocyklylovou skupinou obsahující 4 až 6 členů, fenylovou skupinou, substituovanou fenylovou skupinou, jak je definováno výše v definici R_1 nebo benzylovou skupinou, nebo alternativně R''' je kyanomethylová skupina nebo karboxymethylová skupina, nebo skupina $-CORE$ nebo skupina $-CH_2CORE$, kde každá skupina Re je skupina $-OR'e$, $R'e$ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, fenylová skupina, tolylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina, kde heterocyklylová část je pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomu síry, atomu kyslíku a atomu dusíku nebo Re je alkylaminoskupina, alkylmethylaminoskupina, heterocyklylamino skupina nebo heterocyklylmethylaminoskupina, kde heterocyklylová část je nasycená a pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomu síry, atomu kyslíku a atomu dusíku, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo alkyloxykarbonylovou skupinou,

3) R_b je atom vodíku, R_d je skupina $-NHCH_3$ nebo skupina $-N(CH_3)_2$ a R_c je atom chloru nebo atom bromu nebo je to alkenylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, a to pokud R_d je skupina $-N(CH_3)_2$,

4) Rb a Rd jsou atomy vodíku a Rc je atom halogenu nebo alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxyskupina, trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo trihalogenmethylová skupina,

5) Rb a Rc jsou atomy vodíku a Rd je atom halogenu nebo ethylaminoskupina, diethylaminoskupina nebo methylethylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo trifluormethoxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo trihalogenmethylová skupina,

6) Rb je atom vodíku a Rc je atom halogenu nebo alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a Rd je halogen atom nebo aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo trihalomethylová skupina,

7) Rc je atom vodíku a Rb a Rd jsou methylová skupina,

mají zvláště výhodnou aktivitu, jak při orálním, tak při parenterálním podávání.

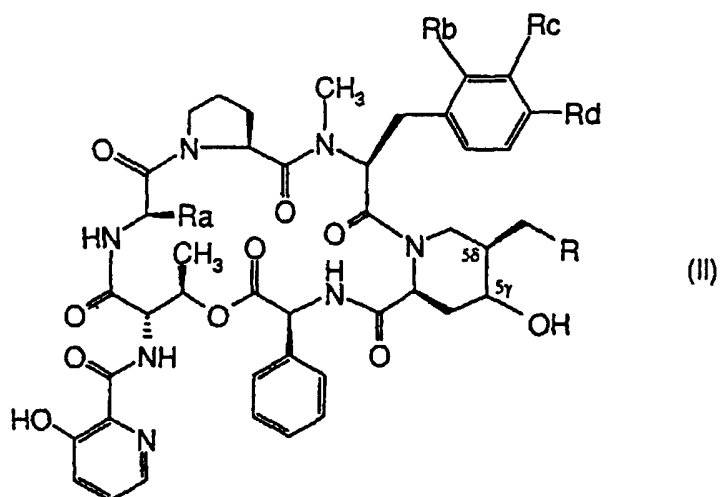
Deriváty streptograminu obecného vzorce I jsou zvláště výhodné zejména kvůli své silné orální a parenterální aktivitě, kvůli které jsou nepopíratelně zvláště vhodné při léčení závažných infekcí, v nemocničním prostředí prostřednictvím injekcí, a při následné ambulantní léčbě, při které se pacientům léčivo podává snadněji. Lékař již nebude muset měnit pacientovi kategorii léčebného prostředku mezi ukončením nemocniční léčby a úplným koncem léčby.

V obecném vzorci I výše jsou atomy halogenu vybrány z atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu a atomu jodu; alkylové a acylové skupiny jsou přímé nebo rozvětvené a pokud není konkrétně uvedeno jinak, obsahují 1 až 4 atomy uhlíku. Alkenylové skupiny jsou také přímé nebo rozvětvené a obsahují 2 až 4 atomy uhlíku.

Ve výše uvedených definicích se také rozumí, že když R_1 a R_2 jsou heterocyklylalkylová skupina, obsahují heterocyklylový zbytek nebo tvoří heterocyklus společně s atomem dusíku, nebo když R_3 je heterocyklylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina, heterocyklylový zbytek může být nasycený nebo nenasyčený a popřípadě polycyklický, zejména bicyklický nebo tricyklický).

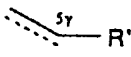
Jako příklady heterocyklylových skupin uvedených výše, je možné zmínit zejména pyrrolylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, pyridylovou skupinu, tetrahydropyridylovou skupinu, tetrahydrochinolylovou skupinu, tetrahydroisochinolylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, furylovou skupinu, thienylovou skupinu a dioxolanylovou skupinu.

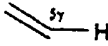
Podle předkládaného vynálezu se mohou sloučeniny obecného vzorce I připravit působením fluoračního činidla na derivát synergistinu skupiny B obecného vzorce II:



kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány výše, potom následuje izolace fluorovaného derivátu nebo derivátu, který je nenasycený v polohách 5γ-5δ.

Reakce se obvykle provádí působením fluoračního činidla, jako je fluorid síry [například aminosulfurtrifluorid: morfolinosulfurtrifluorid, diethylaminosulfurtrifluorid (Tetrahedron, 44, 2875 (1988), bis(2-methoxyethyl)aminosulfurtrifluorid (Deoxofluor®) nebo například fluorid siřičitý (J. Org. Chem., 40, 3808 (1975)] nebo činidlo, jako je hexafluorpropyldiethylamin (JP 2 039 546) nebo N-(2-chlor-1,1,2-trifluorethyl)diethylamin. Reakce se provádí v organickém rozpouštědle, jako je například chlorované rozpouštědlo (zejména dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform), při teplotě -70 °C až 50 °C a s výhodou v inertní atmosféře, například v atmosféře argonu nebo dusíku.

Fluorovaný derivát a nenasycený derivát, kde  je:

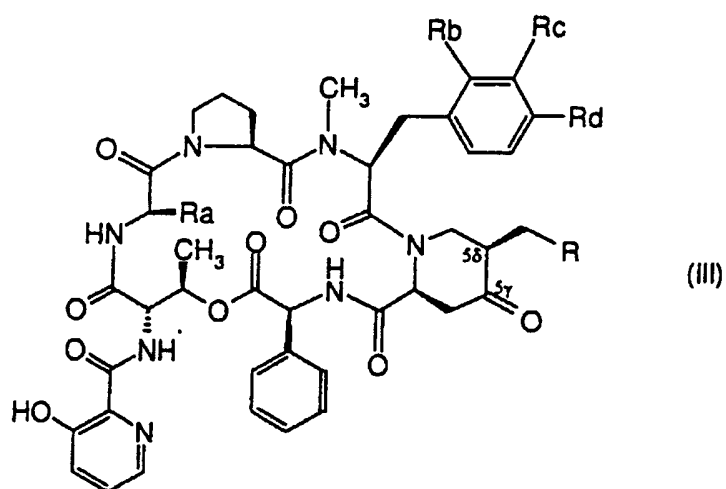
 H, se oddělí pomocí běžných postupů, které nepříznivě neovlivňují zbytek molekuly, například pomocí chromatografie nebo krystalizace.

Podle jiného, alternativního, provedení podle předkládaného vynálezu se mohou deriváty synergistinu obecného vzorce I, kde

$\text{---}\overset{5\gamma}{\text{C}}\text{---R'}$ je: $\text{---}\overset{5\gamma}{\text{C}}\text{---H}$, připravit působením thionylhalogenidu, v přítomnosti dusíkaté báze, na derivát synergistinu skupiny B obecného vzorce II.

Reakce se provádí působením thionylchloridu nebo bromidu v přítomnosti dusíkaté báze (jako je například triethylamin nebo pyridin) při teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, v chlorovaném rozpouštědle (zejména dichlormethanu, 1,2-dichlorethanu nebo chloroformu) nebo v etheru (jako je například tetrahydrofuran [THF]).

Deriváty synergistinu skupiny B obecného vzorce II se mohou připravit redukcí 5γ ketonové funkční skupiny derivátu step-tograminu obecného vzorce III:



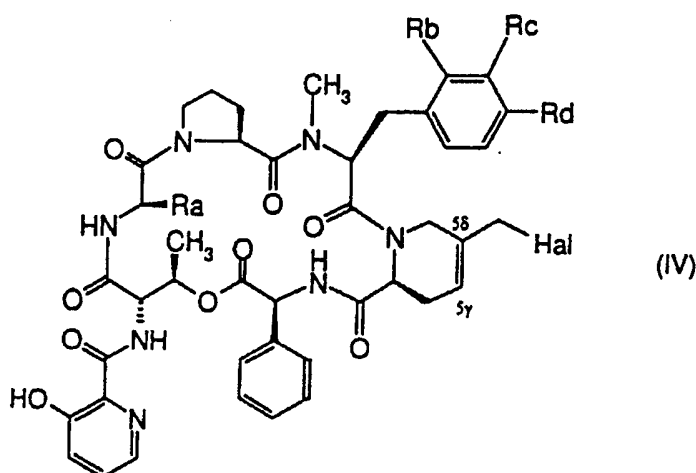
kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány výše, pomocí obvyklých postupů, které nepříznivě neovlivňují zbytek molekuly.

Způsob se provádí reakcí s redukčním činidlem, jako je hydrid, například alkalický borohydrid (zejména borohydrid sodný, borohydrid draselný, triacetoxyborohydrid sodný nebo kyanoborohydrid sodný), při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, v organickém rozpouštědle, jako je ether (například tetrahydrofuran) nebo

alkohol (například methanol nebo ethanol) nebo chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan).

Derivát streptograminu obecného vzorce III se může připravit podle způsobů, které jsou popsány v Evropských patentech EP 133 097, EP 133 098, EP 248 703, EP 432 029, EP 770 132 a EP 772 630 nebo analogickým způsobem.

Podle předkládaného vynálezu se deriváty streptograminu obecného vzorce I, kde symbol $\text{---}\overset{\text{5y}}{\text{---}}\text{R}'$ je $\text{=}\overset{\text{5y}}{\text{---}}\text{H}$, mohou také připravit působením aminu HNR_1R_2 nebo thiolu H-R_3 na halogenovaný derivát streptograminu obecného vzorce IV:



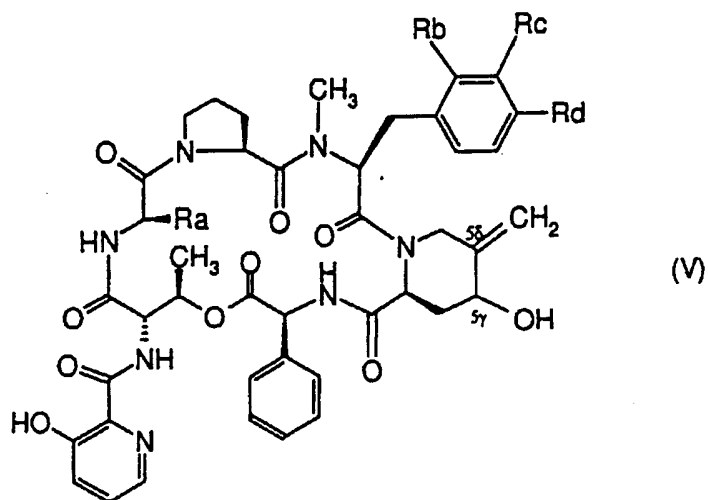
kde Ra, Rb, Rc a Rd jsou stejné, jako bylo definováno výše a Hal je atom halogenu.

Symbol Hal znamená s výhodou atom chloru nebo atom bromu.

Reakce aminů $\text{R}_1\text{R}_2\text{NH}$ se provádí v organickém rozpouštědle, jako je amid (například dimethylformamid) nebo nitril (například acetonitril) nebo chlorované rozpouštědlo (například chloroform), při teplotě 0°C až 80°C . Způsob se popřípadě provádí v přítomnosti triethylaminu. Když se reaguje thiol H-R_3 , způsob se provádí v bazickém médiu, například v přítomnosti alkalického hydridu, například hydridu sodného, v organickém rozpou-

štědle, jako je amid (například dimethylformamid) nebo nitril (například acetonitril), popřípadě v přítomnosti triethylaminu, při teplotě 0 °C až 80 °C.

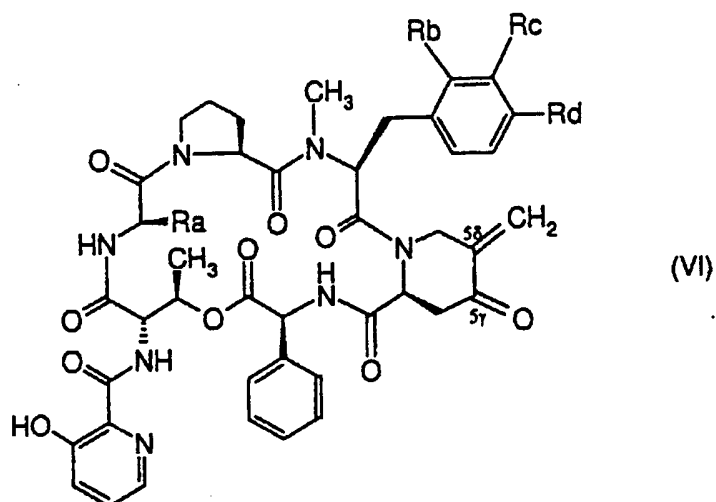
Derivát streptograminu obecného vzorce IV se může připravit reakcí 5δ-methylenstreptograminu obecného vzorce V:



kde Ra, Rb, Rc a Rd jsou stejné, jako bylo definováno výše, s halogenačním činidlem.

Způsob se s výhodou provádí za použití běžných halogenačních činidel, které nepříznivě neovlivňují zbytek molekuly. Zejména se reaguje thionylchlorid nebo bromid v organickém rozpouštědle, jako je chlorované rozpouštědlo, například dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform nebo v etheru etheru (například tetrahydrofuranu), nebo se způsob provádí ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě -60 °C až 80 °C.

Deriváty streptograminu obecného vzorce V se mohou připravit redukcí 5γ ketonové funkční skupiny synergistinu obecného vzorce VI:



kde Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány výše.

Reakce se provádí za stejných podmínek, jako bylo popsáno u přípravy derivátů streptograminu obecného vzorce II z derivátu obecného vzorce III. Tento způsob se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, jako je alkohol (například methanol) nebo chlorované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform), nebo ve směsi alkoholického rozpouštědla/chlorovaného rozpouštědla (například methanol/dichlormethan), v přítomnosti bezvodého chloridu ceritého, při teplotě -60°C až 60°C .

Deriváty streptograminu obecného vzorce VI se mohou připravit podle způsobů popsaných v Evropských patentech EP 133 098 a EP 432 029, nebo analogicky těmito způsoby nebo podle způsobů popsaných v EP 248 703, EP 770 132, EP 772 630, EP 821 697 a WO 99/43699 nebo tak, jak je popsáno níže v příkladech.

Deriváty streptograminu obecného vzorce I nebo IV se mohou čistit, pokud je to nutné, pomocí fyzikálních způsobů, jako je krystalizace nebo chromatografie.

Deriváty streptograminu obecného vzorce II, kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány výše, jsou nové látky. Rozumí se, že tyto látky spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Některé deriváty streptograminů obecného vzorce I se mohou pomocí známých postupů převést do formy adičních solí s kyselinami. Rozumí se, že tyto soli spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

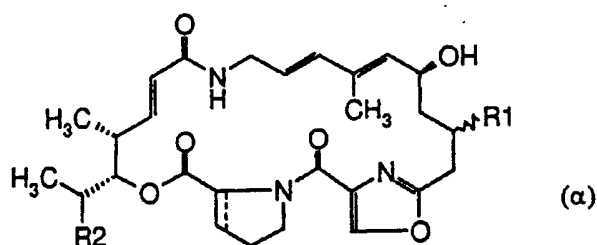
Jako příklady adičních solí s farmaceuticky přijatelnými kyselinami je možné uvést soli vznikající s anorganickými kyselinami (hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, nitráty a fosfáty) nebo s organickými kyselinami (sukcináty, fumaráty, tartráty, acetáty, propionáty, maleáty, citráty, methansulfonáty, ethansulfonáty, fenylsulfonáty, p-toluensulfonáty, isethionáty, naftalensulfonáty nebo kafrsulfonáty, nebo se substitučními deriváty těchto sloučenin).

Pokud je to vhodné, deriváty nesoucí karboxylový substituent se mohou podle známých postupů převést na soli kovů nebo na adiční soli s dusíkatými bázemi. Tyto soli se mohou získat působením kovových bází (například bází alkalických kovů a kovů alkalických zemin), amoniaku nebo aminu na sloučeninu podle předkládaného vynálezu, ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, ether nebo voda, nebo výměnnou reakcí se solí organické kyseliny. Po případném zahuštění roztoku tvoří sůl sraženinu a izoluje se filtrací, usazením nebo lyofilizací. Příklady farmaceuticky přijatelných solí, které je možné zmínit, jsou soli s alkalickými kovy (sodíkem, draslíkem nebo lithiem) nebo s kovy alkalických zemin (hořčíkem nebo vápníkem), amoniové soli, soli dusíkatých bází (ethanolamin, diethanolamin, trimethylamin, triethylamin, methylamin, propylamin, diisopropylamin, N,N-dimethylethanolamin, benzylamin, dicyklohexylamin, N-benzyl- β -fenethylamin, N,N'-dibenzylethyldiamin, difenylendiamin, benzhydrylamin, chinin, cholin, arginin, lysin, leucin nebo dibenzylamin).

Deriváty streptograminu podle předkládaného vynálezu mají antibakteriální vlastnosti a synergizující vlastnosti ve smyslu

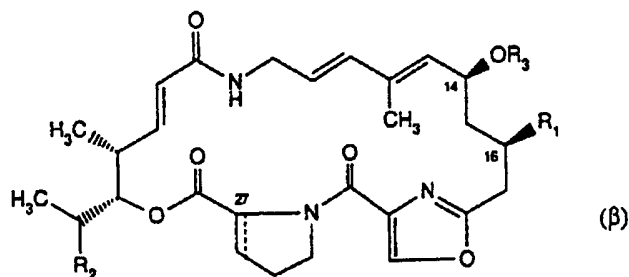
antibakteriální aktivity derivátů streptograminu skupiny A. Samotné, nebo v kombinaci se streptograminovou složkou skupiny A, jsou tyto sloučeniny vzhledem ke své aktivitě a zejména také vzhledem ke své jak orální, tak parenterální aktivitě, zvláště výhodné, což otevírá cestu k ambulantnímu způsobu léčby, aniž by bylo nutné měnit povahu léčebného prostředku.

Když se kombinují se streptograminovou složkou skupiny A nebo jejím derivátem, mohou být tyto složky nebo deriváty vybrány zejména (v závislosti na tom, jakou formu je třeba připravit; zda pro orální nebo parenterální podávání) z přírodních složek: pristinamycin IIA, pristinamycin IIB, pristinamycin IIC, pristinamycin IID, pristinamycin IIE, pristinamycin IIF a pristinamycin IIG nebo z polosyntetických derivátů, které jsou například popsány v patentech nebo patentových přihláškách US 4 590 004 a EP 191 662 nebo alternativně z polosyntetických derivátů obecného vzorce α :



popsaných v mezinárodní patentové přihlášce WO 99/051265, kde R_1 je skupina $-NR'R''$, kde R' je atom vodíku nebo methylová skupina, a R'' je atom vodíku nebo alkylová skupina, cykloalkylová skupina, allylová skupina, propargylová skupina nebo benzylová skupina nebo skupina $-OR'''$, R''' je atom vodíku nebo alkylová skupina, cykloalkylová skupina, allylová skupina, propargylová skupina nebo benzylová skupina, nebo skupina $-NR_3R_4$, R_3 a R_4 jsou methylová skupina nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nasycenou nebo nenasyčenou, čtyřčlennou nebo pětičlennou heterocyklickou skupinu, která může také obsahovat jiný heteroatom vybraný z atomu du-

síku, atomu kyslíku a atomu síry, R_2 je atom vodíku nebo methyllová skupina nebo ethylová skupina a vazba --- je jednoduchá vazba nebo dvojná vazba a také jejich soli. Deriváty skupiny A, které se mohou tímto způsobem kombinovat, mohou být také vybrány z polosyntetických derivátů obecného vzorce β :



kde R_1 je atom halogenu nebo azidoskupina nebo thiokyanatoskupina, R_2 je atom vodíku nebo methyllová skupina nebo ethylová skupina, R_3 je atom vodíku nebo alifatická, cykloalifatická, aromatická, arylalifatická, heterocyklická nebo heterocyklylalifatická esterová skupina, která může být substituovaná a vazba --- je jednoduchá vazba (stereochemie 27R) nebo dvojná vazba a jejich soli, pokud existují. Zvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce β , kde esterová skupina R_3 může být vybrána ze skupiny, kterou tvoří: radica skupiny $R'_3\text{-CO-}$, kde R'_3 je fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná [jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, popřípadě nesoucí skupinu $\text{NR}''\text{R}'''$, kde R'' a R''' , které mohou být stejné nebo různé, jsou atomy vodíku nebo alkylové skupiny, které mohou tvořit, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nasycenou nebo nenasycenou, tříčlennou až osmičlennou heterocyklylovou skupinu, popřípadě obsahující jiný heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku, přičemž je možné, aby tento heterocyklus byl samotný substituovaný jednou nebo více skupinami (nasycená nebo nenasycená, tříčlenná až osmičlenná alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkyl-

oxyalkylová skupina, alkyloxykarbonylalkylová skupina, arylová skupina, heterocyklylová skupina nebo heterocyklylalkylová skupina nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$), nebo alternativně R'' a/nebo R''' může být nasycená nebo nenasycená tříčlenná až osmičlenná hydroxyalkylová skupina, fenylová skupina nebo heterocyklylalkylová skupina, skupina $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, kde $\text{NR}''\text{R}'''$ je definovaná výše, nebo alkylová skupina nebo acylová skupina substituovaná skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše], nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina nebo fenylalkylová skupina, které jsou substituované na fenylové skupině jedním nebo více substituenty [vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, která může být substituovaná alkyloxyskupinou nebo alkylthioskupinou, která samotná popřípadě nese karboxylovou skupinu nebo skupinu $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše, nebo je vybraná ze skupiny, kterou tvoří acyloxyskupina, která může být substituovaná skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše], nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina a cykloalkylová skupina, které jsou popřípadě substituované [skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří karboxylová skupina nebo karboxyalkyldisulfanylová skupina nebo skupina $\text{NR}''\text{R}'''$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NR}''\text{R}'''$, skupina $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, nebo alkyloxykarbonylová skupina, alkyloxyskupina nebo alkylidisulfanylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ nebo skupinou $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, kde $\text{NR}''\text{R}'''$ je definovaná výše], nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří nasycená nebo nenasycená, tříčlenná až osmičlenná heterocyklylová skupina, která je popřípadě substituovaná [alkylovou skupinou nebo acylovou skupinou, které jsou samotné popřípadě substituované skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$].

V obecném vzorci β se rozumí, že, když R_1 je atom halogenu, může být vybrán ze skupiny, kterou tvoří atom chloru, atom bromu, atom fluoru a atom jodu a že kombinace derivátů podle

předkládaného vynálezu a streptograminů skupiny A také patří do rozsahu podle předkládaného vynálezu.

Při *in vitro* testech na *Staphylococcus aureus* 209P, se u derivátů streptograminu podle předkládaného vynálezu ukázalo, že jsou aktivní při koncentracích 0,25 µg/ml až 32 µg/ml v kombinaci s derivátem streptograminu skupiny A, jako je pristinamycin IIB, a při koncentracích 0,5 µg/ml až 32 µg/ml na *Staphylococcus aureus* Schiclia (odolný vůči meticillinu) v kombinaci s pristinamycinem IIB; *in vivo*, synergizují antimikrobiální aktivitu pristinamycinu IIB při pokusné infekci myši *Staphylococcus aureus* IP8203 při dávkách 10 mg/kg až 150 mg/kg subkutánně (CD₅₀), a orálně při dávkách 24 mg/kg až 150 mg/kg (CD₅₀) [kombinace 30/70].

Konečně jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu zvláště výhodné z důvodu jejich nízké toxicity. Žádná ze sloučenin nevykazuje toxicitu při orální dávce 150 mg/kg (2 podávání).

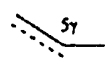
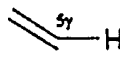
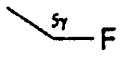
Z těchto sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde:

R je skupina -NR₁R₂ nebo -SR₃ kde:

R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou, alkenylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, fenylalkylová skupina, která je popřípadě substituovaná [jedním nebo více atomy halogenu nebo alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, alkyloxyskupinou nebo dialkylaminoskupinou], nasycená nebo nenasycená heterocyklylalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom síry a atom kyslíku nebo dialkylaminoalkylová skupina, nebo alternativně

R_1 a R_2 tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tříčlennou až dvanáctičlennou, nasycenou, částečně nasycenou nebo nenasycenou monocyklickou nebo polycyklickou heterocyklickou skupinu popřípadě obsahující další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a je popřípadě substituovaná [jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkylová skupina, fenylová skupina popřípadě substituovaná atomem halogenu, fenyalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, acylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina, nebo heterocyklylová skupina nebo heterocyklylkarbonylová skupina, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená, čtyřčlenná až šestičlenná a obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku],

R_3 je alkylová skupina obsahující 1 to 8 atomů uhlíku substituovaná skupinou $-NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou alkylová skupina nebo tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklickou skupinu, která je definovaná výše, nebo alternativně R_3 je tříčlenná až sedmičlenná, nasycená nebo nenasycená, monocyklická nebo polycyklická heterocyklylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina popřípadě obsahující další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a popřípadě substituovaná alkylovou skupinou,

 R' je nenasycený zbytek kruhu, který je nesubstituovaný v poloze 5γ:  H nebo nasycený zbytek kruhu, který je substituovaný v poloze 5γ atomem fluoru:  F

R_a je ethylová skupina a

R_b , R_c a R_d mají definice uvedené níže:

1) Rb a Rc jsou atomy vodíku a Rd je methylaminoskupina nebo dimethylaminoskupina,

2) Rb je atom vodíku, Rc je atom vodíku a atom chloru a Rd je skupina $-NMe-R'''$, kde R''' je alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku nebo heterocyklylmethylová skupina nebo skupina $-COOR'e$, kde $R'e$ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo tolylová skupina,

3) Rb je atom vodíku, Rd je skupina $-NHCH_3$ nebo skupina $-N(CH_3)_2$ a Rc je atom chloru,

zvláště aktivní.

Mezi těmito sloučeninami jsou zvláště aktivní následující sloučeniny:

- 5 δ -(1-morfolino)methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -[N-methyl-N-2-(1,3-dioxolanyl)methyl]aminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -morfolinomethyl-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -morfolinomethyl-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycin I_E
- 5 δ -[bis(2-methoxyethyl)aminomethyl]-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny uvedené v příkladech; výhodné jsou zejména deriváty streptograminu uvedené níže:

- 4 ϵ -chlor-5 δ -(diethylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E

- 5 δ -(diethylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(diethylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino)-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(3-diethylaminopropylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(3-diethylaminopropylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(3-diethylaminopropylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(3-diethylaminopropylthiomethyl)-4 ζ -methylamino)-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(dimethylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(dimethylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(dimethylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(dimethylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino)-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(1-methyl-2-imidazolylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(1-methyl-2-imidazolylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E

- 4ε-chlor-5δ-(1-methyl-2-imidazolylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(morfolinoethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(morfolinoethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(morfolinoethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(morfolinoethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(2-piperidinoethyl)thiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(2-piperidinoethyl)thiomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(2-piperidinoethyl)thiomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(3-piperidinopropyl)thiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(3-piperidinopropyl)thiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(3-piperidinopropyl)thiomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(3-piperidinopropyl)thiomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E

- 4ε-chlor-5δ-(4-pyridylmethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(4-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(4-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(3-pyridylmethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(3-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(3-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(2-pyridylmethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(2-pyridylmethylthiomethyl)-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-(2-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-(2-pyridylmethylthiomethyl)-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 5δ-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}thiomethyl}-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E
- 4ε-chlor-5δ-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl}thiomethyl}-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E

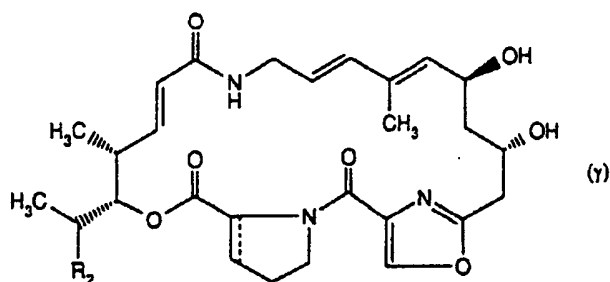
- 5 δ -{ [2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]thiomethyl}-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -{ [2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]thiomethyl}-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(butoxykarbonylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(butoxykarbonylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(butoxykarbonylaminoethylthioethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(butoxykarbonylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(aminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(aminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(aminomethylthioethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(aminoethylthiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino 5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(pyrrolidinoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(pyrrolidinoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E

- 5 δ -(pyrrolidinoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(pyrrolidinoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(diisopropylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(diisopropylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(diisopropylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(diisopropylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(N-ethyl-N-methylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(N-ethyl-N-methylaminoethylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -(N-ethyl-N-methylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -(N-ethyl-N-methylaminoethylthiomethyl)-4 ζ -methyldimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -((2R)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -((2R)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E

- 5 δ -((2R)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -((2R)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -((2S)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -((2S)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 5 δ -((2S)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E
- 4 ϵ -chlor-5 δ -((2S)-3-diethylaminopropyl-2-thiomethyl)-4 ζ -methylamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E.

Deriváty streptograminu obecného vzorce α jsou společně se způsobem jejich přípravy popsány v Mezinárodní patentové přihlášce WO 99/05165, kterou zde uvádíme jako odkaz.

Deriváty streptograminu obecného vzorce β , popsané v Mezinárodní patentové přihlášce WO 01/02427, se připraví halogenací, konverzí na azid nebo konverzí na thiokyanát, derivátu streptograminu obecného vzorce γ :



kde R_2 je definována výše, vazba --- je jednoduchá vazba (stereochemie 27R) nebo dvojná vazba, a kde hydroxylová skupina v poloze 14 se předem chrání, potom se chránicí skupina odstraní a, pokud je to vhodné za účelem přípravy derivátu β , kde R_3 je jiná, než atom vodíku, se zavede zbytek alifatické, cykloalifatické, aromatické, arylalifatické, heterocyklické nebo heterocyklylalifatické esterové skupiny, který může být substituovaný (R_3) podle obvyklých postupů, které nevlivňují nepříznivě zbytek molekuly.

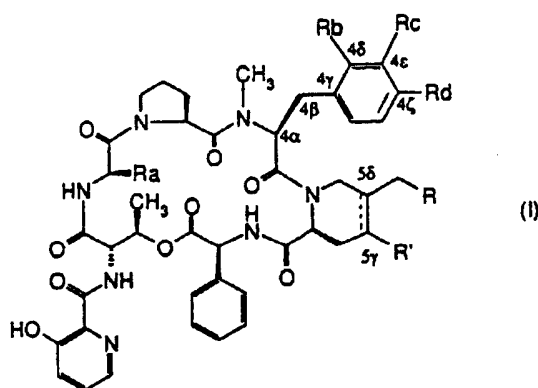
Halogenační reakce, konverze na azid nebo konverze na thiokyanát se může provádět v přítomnosti aminosulfurtrifluoridu (diethylaminosulfurtrifluoridu, bis(2-methoxyethyl)aminosulfurtrifluoridu (Deoxofluor[®]) nebo morfolinosulfurtrifluoridu) nebo alternativně v přítomnosti tetrafluoridu sodíku, za použití činidel, jako je tetraalkylamonium (tetramethylamonium, tetraethylamonium, tetrapropylamonium nebo tetrabutylamonium), trialkylbenzylamonium nebo trialkylfenylamonium halogenid, azid nebo thiokyanát, nebo za použití halogenidu, azidu nebo thiokyanátu alkalického kovu s přidavkem crown etheru. Reakce se provádí v chlorovaném organickém rozpouštědle (dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform) nebo v etheru (tetrahydrofuran) při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou v atmosféře argonu nebo dusíku. Použití hydroxylového derivátu s konfigurací (16S) poskytuje derivát s konfigurací (16R). Chránění a odstranění chránicí skupiny z hydroxylové skupiny v poloze 14 se provádí pomocí obvyklých postupů, které neovlivňují nepříznivě zbytek molekuly [T.W. Greene a P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (druhé vydání), A. Wiley - Interscience Publication (1991)].

Za účelem získání sloučeniny β , kde R_3 je alifatická, cykloalifatická, aromatická, arylalifatická, heterocyklická nebo heterocyklylalifatická esterová skupina, která může být substitu-

vaná, se esterifikace provádí reakcí kyseliny nebo reaktivního derivátu kyseliny (chlorid kyseliny, reaktivní ester nebo anhydrid) v přítomnosti nebo nepřítomnosti kondenzačního činidla (karbodiimid: dicyklohexylkarbodiimid) terciárního aminu (tri-alkylamin: triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin nebo jejich derivát) a popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, jako je 4-N-dimethylaminopyridin, při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, v organickém rozpouštědle, jako je amid (například dimethylformamid nebo N-methyl-2-pyrrolidinon), pyridin, halogenované rozpouštědlo (například dichlormethan, dichlorethan nebo chloroform) nebo ether (tetrahydrofuran, dioxan nebo dimethoxyethan). Funkční skupiny, které by mohly zasahovat do reakce, se předem chrání.

Vynález bude dále ilustrován pomocí příkladů, které neomezuji jeho rozsah.

V příkladech, které následují, se NMR spektra měří v deuteriochloroformu, a použije se nomenklatura popsaná v J.O. Anteunis a kol., Eur. Biochem., 58, 259 (1975), konkrétně:



Kolonová chromatografie se provádí, pokud není uvedeno jinak, za atmosférického tlaku za použití silikagelu o velikosti částic 0,063-0,02 mm. V několika konkrétních případech se čištění provádí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití silikagelu o velikosti částic 0,04-0,063 mm nebo pomocí vysokotlakové kapalinové chromatografie (HPLC) na C_8 nebo C_{18} modifikova-

ném silikagelu. Jak chromatografie postupuje, frakce se analyzují pomocí chromatografie na tenké vrstvě (TLC) na silikagelových destičkách Merck 60F254 nebo pomocí analytické HPLC. Frakce, které mají stejný R_f nebo stejný retenční čas se spojí a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku (30-45 °C; 2,7 kPa). Takto získané produkty se analyzují pomocí běžných spektroskopických technik (NMR; IČ; MS), a identifikují se tak očekávané produkty.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

60 g surové směsi obsahující 33 % molárních 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E, připraveného za podmínek popsaných níže, se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 500 ml acetonitrilu, potom se přidá 18 ml morfolinu. Směs se zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 68,8 g pevné látky, která se převede do 200 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 200 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí a suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha při 45 °C (2,7 kPa) za získání 56,4 g žluté, pevné látky, ke které se přidá 300 ml vody a 140 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získaná vodná fáze se postupně extrahuje čtyřikrát 100 ml ethylacetátu a 100 ml dichlormethanu a potom se pH upraví na 7 až 8 pomocí přidání 12 g hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se 400 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad bezvodým síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 41,3 g žluté, pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na 200 g silikagelu (eluent: 98/2 dichlormethan/methanol objemově). Takto se získá pevná látka, která se krystalizuje ze směsi methanol/voda (90/10 objemově). Po druhé krystalizaci 5,05 g takto získané pevné látky z 20 ml metha-

nolu, filtraci a sušení při 45 °C (90 Pa) se získá 4,5 g 5δ-(1-morfolino)methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E, ve formě bělavého prášku o teplotě tání 180 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,08 (velmi široký d, J = 16,5 Hz, 1H: 1H CH₂ na 5β); 1,27 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,57 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,66 a 1,72 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,36 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂ morfolinu); 2,47 (široký dd, J = 16,5 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,85 (s, 2H: CH₂N); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,17 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,27 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,34 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,57 (dd, J = 8 a 5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,82 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,89 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,11 (d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,27 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 až 5,55 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,87 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,45 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,76 (dd, J = 4 a 1 Hz, 1H: H₆); 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,51 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,69 (s, 1H: OH).

5δ-Chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E se může připravit následujícím způsobem

5,9 g (5γR,5γS)-5γ-hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycinu I_A (50/50 směs dvou isomerů) se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 100 ml tetrahydrofuranu, potom se přidá 1 ml thionylchloridu. Směs se míchá přes noc při 20 °C a potom se filtruje. Filtrát se odpaří do sucha při 45 °C za sníženého tlaku za získání pevné látky, která se převede do 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha. Získá se 1,45 g surového produktu, který se čistí pomocí dvou po sobě následujících chromatografií na silikagelu (eluent: 98/2 dichlormethan/methanol objemově) za získání 1,24 g surové směsi obsahující 50 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky.

(5γR)- a (5γS)-5γ-hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycin I_A se může získat následujícím způsobem:

10 g 5δ-methylenpristinamycinu I_A a 2,8 g bezvodého chloridu ceritého se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 100 ml methanolu a 50 ml dichlormethanu. Ke směsi ochlazené na 0 °C se po částech přidá 0,47 g borohydridu sodného. Reakční směs se potom míchá 3 hodiny, potom se zředí 100 ml vody. pH vodné fáze se upraví na 5 přidáním kyseliny octové. Získaná směs se potom odpaří za sníženého tlaku. Zbývající vodná fáze se upraví na pH 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje dvakrát 50 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a potom se suší nad síranem sodným, filtrují se a potom se odpaří do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 7,6 g pevné látky, z níž se 2 g čistí pomocí 3 po sobě následujících preparativních vysokotlakých chromatografií (HPLC) na 450 g silikagelu 10 μm C₈ (eluent: 70/30 voda/acetonitril objemově, obsahující 0,1 % tri-fluorooctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný 5γS isomer

se spojí, acetonitril se odstraní při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH vodné fáze se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje a potom se míchá v 20 ml diethyletheru. Vznikající pevná látka se odfiltruje a suší se při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa) za získání 0,19 g (5γS)-5γ-hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycinu I_A ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 166 °C. Stejným způsob se zpracuje frakce obsahující 5γR isomer a získá se 0,18 g (5γ-R)-5γ-hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycinu I_A ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 246 °C.

(5γS)-5γ-Hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycin I_A:

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃); 0,47 (dt, J = 15 a 5,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,10 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3β); 1,25 až 1,40 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,35 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,55 až 1,80 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3γ a skupiny CH₂ na 2β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,13 (široký d, J = 15 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,90 (dd, J = 13 a 5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,98 (s, 6H: ArN-(CH₃)₂); 3,15 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,20 (s, 3H: NCH₃); 3,38 (d, J = 14,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,52 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,90 (mt, 1H: CH na 5γ); 4,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,81 (mt, 1H: CH na 2α); 4,88 (d, J = 14,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,91 (široký d, J = 10 Hz 1H: CH na 1α); 5,03 (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 4,95 a 5,00 (2 široký s, 1H každý: =CH₂); 5,17 (dd, J = 11 a 5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,70 (d, J = 8 Hz, 1H: OH na 5γ); 5,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H: CH na 6α); 5,92 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,54

(d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,35 (mt: 5 H odpovídající aromatickým H na 6α); 7,38 (limit. AB, 2H: H₄ a H₅); 7,78 (mt, 1H: H₆); 8,44 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 9,10 (d, $J = 8,5$ Hz: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

(5γR)-5γ-Hydroxy-5γ-deoxy-5δ-methylenpristinamycin I_A:

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃); 0,17 (rozlišený t, $J = 12$ a 5,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,18 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3β); 1,28 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,34 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,57 (mt: 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt, 2 H odpovídající skupině CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,39 (dd, $J = 12$ a 6 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,90 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,96 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,06 (d, $J = 14$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,20 (dd, $J = 13,5$ a 10 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,28 a 3,49 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 3δ); 4,55 (dd, $J = 8$ a 7 Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 (mt, 1H: CH na 5γ); 4,79 (mt, 1H: CH na 2α); 4,87 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,00 až 5,15 (mt, 3H: CH na 5α - druhý H skupiny CH₂ na 5ε a 1H skupiny =CH₂); 5,17 (široký s, 1H: druhý H =CH₂); 5,21 (dd, $J = 10$ a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,90 (mt, 1H: CH na 1β); 6,56 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,45 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,76 (široký d, $J = 4$ Hz, 1H: H₆); 8,41 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,61 (d, $J = 8,5$ Hz: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 2

21,2 g 5δ-(1-morfolino)methyl-5γ-deoxy-5γ-hydroxypristinamycinu I_A (směsi 5δ a 5γ isomerů) se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 350 ml dichlormethanu. Ke směsi ochlazené na 0 °C se přidá 14,3 ml diethylaminosulfurtrifluoridu. Po ukončení přidávání se reakční směs míchá 18 hodin při 20 °C a potom se nalije do 400 ml vody. pH vodné fáze se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se po usazení oddělí, promyje se 200 ml vody, suší se nad síranem sodným, filtruje se, odpaří se do sucha a převede se do 200 ml ethylacetátu. Vznikající nerozpustná látka se filtruje a filtrát se odpaří do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 10,6 g surové látky, která se čistí pomocí chromatografie na 250 g silikagelu (eluent: 97,5/2,5 dichlormethan/methanol objemově) za získání 4,5 g pevné látky která se čistí ve dvou dávkách (1,5 g a 3 g) pomocí dvou po sobě následujících preparativních HPLC na 450 g silikagelu 10 μm C₈ (eluent: 70/30 voda/acetonitril objemově, obsahující 0,1 % trifluorooctové kyseliny). Frakce 4 až 8 a 3 až 5 v tomto pořadí se spojí, acetonitril se odpaří při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH zbývající vodné fáze se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se filtruje, promyje se 20 ml vody a 20 ml diisopropyletheru a potom se suší při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa) za získání 0,35 g (1,7 %) 5δ-(1-morfolino)methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃); 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,08 (velmi široký d, J = 16,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,27 (mt, 2H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,57 (mt: 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,66 a 1,72 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,36 (nerozlišený

multiplet, 4H: NCH₂ morfolinu); 2,47 (široký dd, $J = 16,5$ a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,85 (s, 6H: CH₂N); 2,94 (s, 6H ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, $J = 14$ a $6,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,27 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,34 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,47 (mt, 1H: druhý H CH₂ na 3 δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,57 (dd, $J = 8$ a 5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,82 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,89 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,11 (d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,27 (dd, $J = 9$ a $6,5$ Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 až 5,55 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,65 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,45 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,76 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H₆); 8,47 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,69 (s, 1H: OH).

5 δ -(1-Morfolino)methyl-5 γ -deoxy-5 γ -hydroxypristinamycin I_A (směs 5 δ a 5 γ isomerů) se může připravit následujícím způsobem:

11 g 5 δ -(1-morfolino)methylpristinamycinu I_A (90/10 směs 5 δ S a 5 δ R isomerů) se umístí do 120 ml 1,2-dimethoxyethanu v baňce s kulatým dnem, potom se přidá 0,42 g borohydridu sodného. Po míchání přes noc při 20 °C se přidá 60 ml isopropanolu a dalších 0,42 g borohydridu sodného a míchání pokračuje 5 hodin. Reakční směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku, zředí se 40 ml dichlormethanu a 400 ml destilované vody a přidá se 1N roztok kyseliny chlorovodíkové tak, aby se dosáhlo pH 3. Vodná fáze se po usazení oddělí a potom se promyje třikrát 30 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku za

získání 10,84 g pevné látky, která se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (eluentem je gradient směsi: 98/2 až 96/4 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ objemově) za získání 1,6 g produktu, který se míchá v 50 ml diethyletheru. Po filtraci a sušení při 50 °C za sníženého tlaku (90 Pa) se získá 1,14 g 5 δ -(1-morfolino)methyl-5 γ -deoxy-5 γ -hydroxypristinamycinu I_A (90/10 směs 5 δ isomerů a 50/50 směs 5 γ isomerů) ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání okolo 180 °C (neostrá).

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ v ppm); 0,42 (dt, $J = 15$ a 5 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5b); 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2g); 1,02 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 3b); 1,15 až 1,35 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 3d); 1,33 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1g); 1,45 až 1,80 (mt: 4 H odpovídající CH na 5d -druhému H skupiny CH_2 na 3g a CH_2 na 2b); 1,97 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3b); 2,13 (široký d, $J = 15$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5b); 2,27 (dd, $J = 12$ na 6 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2N); 2,30 až 2,50 (mt, 4H: druhý H skupiny CH_2 - 1H 2 skupin NCH_2 morfolinu a 1H skupiny CH_2 na 5e); 2,45 až 2,60 (mt, 2H: druhý H 2 skupin NCH_2 morfolinu); 2,80 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4b); 2,96 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3d a druhý H skupiny CH_2 na 4b); 3,21 (s, 3H: NCH_3); 3,40 až 3,60 (mt, 2H: druhý 1H skupiny CH_2 na 3d a CH na 5g); 3,76 (mt, 4H: 2 OCH_2 morfolinu); 4,46 (široký d, $J = 13$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5e); 4,50 (t, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 3a); 4,81 (mt, 1H: CH na 2a); 4,90 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1a); 5,04 (široký d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5a); 5,25 až 5,35 (mt, 2H: OH na 5g a CH na 4a); 5,80 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CH na 6a); 5,98 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1b); 6,56 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H: aromatické H na 4e); 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H: aromatické H na 4d); 7,15 až 7,35 (mt: 5 aromatické H na 6); 7,40 (limit. AB, 2H: H_4 a H_5); 7,86 (dd, $J = 4$ a 2 Hz, 1H: H_6); 8,48 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 9,15 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

5δ-(1-Morfolino)methylpristinamycin I_A (90/10 směs 5δR a 5δS isomerů) se může získat následujícím způsobem:

4g 5δ-methylenpristinamycinu I_A rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu a 50 ml methanolu se umístí do baňky s kulatým dnem v dusíkové atmosféře, potom se přidá 1,8 ml morfolinu. Směs se nechá míchat 4 dny, odpaří se do sucha za sníženého tlaku při 30 °C a potom se míchá ve 40 ml diethyletheru. Rozpouštědlo se odpaří a vznikající pevná látka se potom míchá ve 40 ml diethyletheru, filtruje se a potom se suší za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 3,54 g 5δ-(1-morfolino)-methylpristinamycinu I_A (90/10 směs 5δR a 5δS isomerů) ve formě bělavé, pevné látky obsahující jeden mol morfolinu na mol produktu. Tato pevná látka se použije bez dalšího čištění.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm); 0,68 (dd, J = 15 a 5,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5b); 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2g); 1,12 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3b); 1,15 až 1,35 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3g); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1g); 1,45 až 1,70 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 3g a 1H skupiny CH₂ na 2b); 1,75 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 2b); 2,01 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3b); 2,20 až 2,45 (mt, 5H: CH na 5d - druhý H skupiny CH₂ na 5b - 1H skupiny NCH₂ a 1H 2 skupin NCH₂ morfolinu); 2,40 až 2,60 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5e a druhý H 2 skupin NCH₂ morfolinu); 2,79 (dd, J = 12,5 a 4 Hz, 1H: druhý H skupiny NCH₂); 2,80 až 2,95 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4b); 2,92 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,15 až 3,25 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3d); 3,25 (s, 3H: NCH₃); 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4b); 3,53 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3d); 3,72 (mt: 4 H odpovídající 2 CH₂O morfolinu); 4,54 (t, J = 8 Hz, 1H: CH na 3a); 4,82 (mt, 1H: CH na 2a); 4,87 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1a); 4,95 (široký dd, J = 13 a 6 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5e); 5,25 (dd, J = 12 a 4 Hz, 1H: CH na 4a); (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5a); 5,85 (d, J = 9,5

Hz, 1H: CH na 6a); 5,89 (mt, 1H: CH na 1b); 6,49 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4e); 7,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4d); 7,10 až 7,35 (mt: 5 aromatických H na 6); 7,44 (limit. AB, 2H: H_4 a H_5); 7,83 (dd, $J = 4$ a 1,5 Hz, 1H: H_6); 8,40 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,75 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 6).

Příklad 3

Frakce 10 až 14 a 7 až 13 v tomto pořadí z chromatografie v příkladu 2 se reagují za stejných podmínek, jako je popsáno v příkladu 2 za získání 0,37 g (1,8 %) (5*S*R,5*S*)–5*γ*-deoxy-5*γ*-fluor-5*S*–(1-morfolino)methylpristinamycinu I_A, ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 162 až 164 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,29 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2*γ*); 1,10 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3β); 1,26 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3*γ*); 1,33 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1*γ*); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3*γ*); 1,65 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 2β); 1,75 (mt, 2H: CH na 5*S* a druhý H skupiny CH₂ na 2β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,05 (t, $J = 13,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5*ε*); 2,22 (široký t, $J = 11,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂N); 2,30 až 2,45 (mt, 3H: druhý H skupiny CH₂ na 5β a 2H 2 skupin CH₂N morfolinu); 2,55 až 2,65 (mt, 3H: druhý H skupiny CH₂N a 2 další H skupiny CH₂N morfolinu); 2,90 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3*S* a druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,49 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3*S*); 3,77 (mt, 4H: 2 skupiny CH₂O morfolinu); 4,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H: CH na 3α); 4,65 až 4,90 (mt, 2H: CH na 5*γ* a druhý H skupiny CH₂ na 5*ε*); 4,79 (mt, 1H: CH na 2α); 4,88 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,09 (mt, 1H: CH na 5α); 5,27 (dd, $J = 10$ a 6 Hz, 1H:

CH na 4 α); 5,65 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,89 (široký q, 1H: CH na 1 β); 6,55 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,64 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,97 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,15 až 7,45 (mt: 5 H odpovídajících aromatickým H na 6 α); 7,36 (limit. AB, 2H: H₄ a H₅); 7,84 (dd, $J = 4$ a 2 Hz, 1H:H₆); 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,70 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 4

Zopakuje postup popsany v příkladu 1, ale vychází se ze 100 ml acetonitrilu, 5 g surové směsi obsahující 50 mol % 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 1,2 ml di-n-propylaminu. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku za získání 5,2 g pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: 98/2 dichlormethan/methanol objemově). Získá se 1,35 g pevné látky, která se čistí ve dvou dávkách (0,5 g a 0,75 g) pomocí dvou po sobě následujících preparativních HPLC chromatografií na 450 g silikagelu 10 μ m C₈ (eluent: 60/40 voda/ acetonitril objemově obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). V každé dávce se frakce obsahující očekávaný produkt spojí a acetonitril se odpaří při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Zbývající vodná fáze se upraví na pH 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje 400 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku. Obě získané pevné látky se krystalizují vždy z 100 ml cyklohexanu za získání 0,3 g a 0,28 g pevných látek. Obě dávky se spojí, rozpustí se v 10 ml dichlormethanu a 3 ml ethanolu, odpaří se do sucha a míchají se v 20 ml diisopropyletheru. Sraženina se filtruje a suší se při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa) za získání 0,35 g 5 δ -dipropyl-

aminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 200 až 202 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,85 až 0,95 (mt, 9H: CH₃ na 2 γ a 2 CH₃ dipropylaminu); 1,10 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,25 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,45 (mt, 4H: 2 střední skupiny CH₂ dipropylaminu); 1,50 až 1,65 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,66 a 1,74 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2 β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,30 (mt, 4H: 2 skupiny NCH₂ dipropylaminu); 2,47 (široký dd, J = 16 a 4,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,80 až 3,05 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 4 β a CH₂N); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ a druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,33 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,57 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,84 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,89 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,13 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,24 (dd, J = 10 a 8 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,47 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,88 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,70 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,42 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 5

Způsob se provádí podle postupu popsaného v příkladu 1, ale z 70 ml acetonitrilu, 5 g surové směsi obsahující 50 mol% 5 δ -

chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 0,7 ml piperidinu. Reakční směs se zahřívá 45 minut k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku za získání 5,7 g pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu. (eluent: gradient 99/1 až 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí a potom se odpaří do sucha. Pevná látka se míchá ve 100 ml cyklohexanu, filtruje se a suší se za sníženého tlaku za získání 0,58 g pevné látky, která se krystalizuje z 50 ml cyklohexanu a potom z 40 ml stejného rozpouštědla. Takto získaná pevná látka se filtruje a suší se při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa) za získání 0,37 g 5 δ -piperidinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílé, vatovité, pevné látky o teplotě tání 200-202 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,08 (velmi široký d, J = 16,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,35 až 1,75 (mt, 8 H odpovídajících druhému H skupiny CH₂ na 3 γ - CH₂CH₂CH₂ piperidinu a 1H skupiny CH₂ na 2 β); 1,75 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,29 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂ piperidinu); 2,48 (široký dd, J = 16,5 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,81 (s, 2H: CH₂N); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,36 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,59 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,83 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,88 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,23 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,47 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,53 (d, J = 8

Hz, 1H: CH na 6 α); 5,89 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,72 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,35 až 8,45 (mt, 2H: CONH na 1 a CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 6

Způsob se provádí podle postupu popsaného u příkladu 1, ale vychází se z 50 ml acetonitrilu, 5,3 g surové směsi obsahující 25 mol% 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E připraveného za podmínek, které jsou stejné, jako podmínky popsané v příkladu 1, a 0,4 ml pyrrolidinu. Reakční směs se 45 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se míchá v 100 ml cyklohexanu a 100 ml diethyletheru. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 25 ml diethyletheru a potom se chromatograficky čistí pomocí preparativní HPLC na 450 g silikagelu 10 μ m C₈ (eluent: 65/35 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku (2,7 kPa). pH zbývajícího vodného roztoku se upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku za získání pevné látky, která se míchá v 20 ml diisopropylether, filtruje se a potom se suší za sníženého tlaku 45 °C (90 Pa). Získá se 0,49 g 5 δ -(1-pyrrolidinylmethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 164 až 166 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,11 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na

5 β); 1,24 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β) a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,54 (mt, 1H: druhý H CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,85 (mt: 6 H odpovídajících CH₂ na 2 β a CH₂ pyrrolidinu); 1,99 (mt, 1H: druhý H CH₂ na 3 β); 2,42 (mt, 4H: NCH₂ pyrrolidinu); 2,48 (široký dd, J = 17 a 5,5 Hz, 1H: druhý H CH₂ na 5 β); 2,90 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,98 (s, 2H: CH₂N); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,38 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,45 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,58 (dd, J = 8,5 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,80 až 4,95 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ a CH na 1 α); 5,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,24 (dd, J = 10 a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,86 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,71 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (široký s, 1H: OH).

Příklad 7

Způsob se provádí podle postupu popsaného v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 10 g surové směsi obsahující 50 mol% 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 3,7 ml 2,6-dimethylmorfolinu (směs cis a trans isomerů). Reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku 45 °C (2,7 kPa) za získání 13,4 g pevné látky, která se převede do 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající směs se dvakrát extrahuje 100 ml dichlormethanu. Organické fáze se

spojí, suší se nad síranem sodným, filtrují se a potom se odpaří do sucha za získání 12,1 g žluté, pevné látky, která se čistí pomocí dvou po sobě následujících chromatografií na silikagelu (eluent: 98/2 objemově dichlormethan/methanol) za získání pevné látky, která se míchá v 30 ml diethyletheru, filtruje se a suší se za sníženého tlaku 40 °C (90 Pa). Získá se 0,5 g 5 δ -dimethylmorfolinomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E (směs isomerů) ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 165 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃). Pozoruje se směs dvou cis a trans diastereoisomerů na morfolinu: 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,02 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 a 1,20 (2d, J = 7 Hz, 3H každý: CH₃ 2,6-dimethylmorfolinu); 1,20 až 1,45 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,75 (mt: 3 H odpovídající 1H skupiny CH₂ na 2 β a 2H skupiny NCH₂ 2,6-dimethylmorfolinu); 1,74 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,45 (široký dd, J = 17 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,68 (mt, 2H: druhé 2 H skupiny NCH₂ 2,6-dimethylmorfolinu); 2,77 a 2,86 (2d, J = 13 Hz, 1H každý: CH₂N); 2,90 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,32 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,60 a 3,70 (2 mt, 1H každý: CHO morfolinu); 4,58 (dd, J = 8,5 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,84 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,88 (dd, J = 10 a 1Hz, 1H: CH na 1 α); 5,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,21 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,48 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H:

CH na 6 α); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,72 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 8

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 10 g surové směsi obsahující 40 mol % 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 3,8 g hydrochloridu 4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 2,75 ml triethylaminu. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu od zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku (45 °C; 2,7 kPa) za získání 14,3 g hnědé, pevné látky, která se čistí pomocí 2 po sobě následujících HPLC chromatografií na 450 g silikagelu 10 μ m C₈ (eluent: 65/35 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí a acetonitril se odpaří za sníženého tlaku při 40 °C (2,7 kPa). pH zbývajících vodné fáze se upraví přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného na 7 až 8. Získaná sraženina se filtruje, promyje se 50 ml diisopropyletheru a potom se suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,63 g 5 δ -[4-(4-fluorfenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridylmethyl]-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 172 °C.

¹H NMR spektrum (600 MHz, CDCl₃): 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,13 (velmi široký d, $J = 16$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,21 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,53 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,65 a 1,73 (2 mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2 β);

1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,40 až 2,65 (mt, 5H: NCH₂CH₂ 1,2,3,6-tetrahydropyridinu a druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,90 až 3,05 (mt, 3H: CH₂N a 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,06 (mt, 2H: NCH₂ 1,2,3,6-tetrahydropyridinu); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,15 (s, 3H: NCH₃); 3,40 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,45 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 4,56 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,76 (mt, 1H: CH na 2α); 4,83 (d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,86 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,22 (dd, J = 9 a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,56 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,87 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,00 (mt, 1H: CH= 1,2,3,6-tetrahydropyridinu); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 6,97 (t, J = 8,5 Hz, 2H: aromatické H ortho vzhledem k F); 7,20 až 7,30 (mt: 5 H odpovídajících aromatickým H na 6α); 7,30 až 7,40 (mt, 4H: aromatické H meta k F - H₄ a H₅); 7,71 (d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,48 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,65 (s, 1H: OH).

Příklad 9

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 50 ml acetonitrilu, 5 g surové směsi obsahující 50 mol % 5δ-chlor-methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 0,6 g thiomorfolinu. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 100 ml vody. Nerozpustná látka se filtruje a promyje se 20 ml vody za získání 5,4 g hnědé, pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: gradient 99/1 až 98/2 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí preparativní HPLC na 450 g silikagelu 10 μm C₈ (eluent: 65/35 objemově voda/

acetonitril obsahující 0,1% trifluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí, acetonitril se odstraní při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH zbývajících vodných fází se upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Získaná sraženina se odfiltruje, promyje se 20 ml vody a suší se při 45 °C (90 Pa) za získání 0,31 g 5δ-thiomorfolinomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 160 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,04 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,85 (mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,46 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,65 (nerozlišený multiplet, 8H: NCH₂CH₂S thiomorfolinu); 2,90 (široký s, 2H: CH₂N); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,95 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,10 až 3,25 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,19 (s, 3H: NCH₃); 3,29 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 4,59 (dd, J = 8 a 6,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,75 až 4,85 (mt, 1H: CH na 2α); 4,82 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,89 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,11 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (mt, 1H: CH na 4α); 5,50 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H: CH na 6α); 5,89 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,45 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,74 (mt, 1H: H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 10

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 200 ml acetonitrilu, 6 g surové směsi obsahující 50 mol% 5 δ -chlor-methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 4,8 g 4-acetyl-4-fenyl-piperidinu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 100 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí a potom se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 10,6 g hnědé, pevné látky, která se čistí pomocí 2 po sobě následujících chromatografií na silikagelu (eluent: 97/3 objemově dichlormethan/methanol). Takto získaná pevná látka se míchá v 30 ml diethyletheru, filtruje se a potom se suší při 45 °C (90 Pa) za získání 0,46 g 5 δ -(4-acetyl-4-fenylpiperidinomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E, ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 171 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,06 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,53 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,85 (mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2 β); 1,90 až 2,25 - 2,45 a 2,62 (3 série mt, celkem 8H: NCH₂CH₂ piperidinu); 1,91 (s, 3H: COCH₃); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,40 až 2,45 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,82 (široký s, 2H: CH₂N); 2,85 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,31 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,48 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,58 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,89 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,10 (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,23 (dd, J

= 9 a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,47 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,89 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,15 až 7,40 (mt: 12 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - aromatickým H na fenylu - na H₄ a na H₅); 7,74 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,49 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 11

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 6 g surové směsi obsahující 40 mol% 5 δ -chlor-methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 2,4 ml N-methylbutyl-aminu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 100 ml vody a získaná směs se extrahuje dvakrát 70 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usaení oddělí a potom se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 6,5 g surového produktu, který se čistí pomocí 2 po sobě následujících chromatografií na silikagelu (eluent: 97/3 objemově dichlormethan/methanol). Takto získaná pevná látka se míchá v 30 ml diethyletheru, filtruje se a potom se suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,50 g 5 δ -N-methyl-N-butylaminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 168 °C.

¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃): 0,85 až 0,95 (mt, 6H: CH₃ na 2 γ a CH₃ butylu); 1,10 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,34 a 1,44 (2 mt, 2H každý: střední CH₂CH₂ butylu); 1,54 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,66 (mt: 1H skupiny CH₂ na 2 β); 1,74 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 2 β); 1,99

(mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,11 (s, 3H: NCH₃); 2,27 (mt, 2H: NCH₂ butylu); 2,47 (široký dd, J = 16 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,83 (AB, J = 13 Hz, 2H: CH₂N); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3δ a druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,34 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,46 (mt, 1H: druhý H CH₂ na 3δ); 4,57 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,75 až 4,85 (mt, 1H: CH na 2α); 4,80 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,11 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,48 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,87 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,52 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 2); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,35 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,72 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,43 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (široký s, 1H: OH).

Příklad 12

Zopakuje se postup pospaný v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 6 g surové směsi obsahující 40 mol % 5δ-chlor-methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 2 ml (S)-prolinolu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 200 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí a potom se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 6,2 g surového produktu, který se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Získá se pevná látka, která se míchá v 30 ml diethyletheru a 30 ml petroletheru, filtruje se a potom se su-

ší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,67 g 5δ-[(S)-2-hydroxymethyl-pyrrolidon]methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 147 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,01 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,15 až 1,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,57 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 2,00 (mt: 6 H odpovídajících CH₂ na 2β a na skupinách CH₂ pyrrolidinu); 2,02 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,30 (mt, 1H: 1H skupiny NCH₂ pyrrolidinu); 2,44 (široký dd, J = 17 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,62 (mt, 1H: NCH pyrrolidinu); 2,77 (široký d, J = 12 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂N); 2,85 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,05 až 3,35 (mt, 5H: druhý H skupiny NCH₂ pyrrolidinu - druhý H skupiny CH₂ na 4β - druhý H skupiny CH₂N - 1H skupiny CH₂ na 3δ a 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,19 (s, 3H: NCH₃); 3,40 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂O); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,64 (dd, J = 11,5 a 3 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂O); 4,56 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,88 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 4,94 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,51 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,59 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,87 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,55 až 6,70 (mt, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,94 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,74 (dd, J = 4 a 1,5 Hz, 1H: H₆); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,49 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (široký s, 1H: OH).

Příklad 13

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 50 ml acetonitrilu, 2 g surové směsi obsahující 40 mol % 5 δ -chlor-methyl-5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 0,75 ml 2-(N-methyl-N-aminomethyl)-1,3-dioxolanu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 100 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí a suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za ziskání 2,0 g žluté, pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikage-lu (eluent: 97/3 objemově dichlormethan/methanol). Po odpaření frakcí se získaná pevná látka suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,24 g 5 δ -[N-methyl-N-2-(1,3-dioxolanyl)methyl]aminome-thyl-5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 149 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,01 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,53 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2 β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,28 (s, 3H: NCH₃); 2,44 (široký dd, J = 16 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,50 a 2,58 (2 dd, J = 13 a 4,5 Hz, 1H každý: NCH₂); 2,85 až 3,05 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 4 β a CH₂N na 5 δ); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,36 (široký d, J = 18 Hz, 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,44 (mt, 1H: dru-hý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,75 až 4,00 (mt, 4H: OCH₂CH₂O); 4,56 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,76 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,83 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H o skupiny f CH₂ na 5 ϵ); 4,88 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1 α); 4,97 (t, J = 4,5 Hz,

^1H : OCHO); 5,11 (d, $J = 5,5$ Hz, ^1H : CH na 5α); 5,21 (dd, $J = 9$ a 6 Hz, ^1H : CH na 4α); 5,48 (mt, ^1H : CH na 5γ); 5,57 (d, $J = 8$ Hz, ^1H : CH na 6α); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, ^1H : CH na 1β); 6,57 (d, $J = 9$ Hz, ^1H : CONH na 2); 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,72 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, ^1H : H_6); 8,39 (d, $J = 10$ Hz, ^1H : CONH na 1); 8,44 (d, $J = 8$ Hz, ^1H : CONH na 6); 11,67 (široký s, ^1H : OH).

Příklad 14

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 10 g surové směsi obsahující 33 mol % 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 3,5 g 4-piperidinoethanolu. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 50 ml vody a 50 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 6,2 g hnědé, pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: 95/5 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí HPLC na 450 g silikagelu 10 μm C_8 (eluent: 70/30 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí, acetonitril se odpaří při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH zbývajících vodné fáze se upraví na 7 až 8 pomocí nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 50 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a potom se suší nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se do sucha. Získaná pevná látka se míchá v 25 ml diethyletheru, filtruje se, promyje se 10 ml diisopropyletheru a potom se suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,70 g 5 δ -[4-(-2-hydroxyethyl)piperidino]methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 240 °C.

^1H NMR spektrum (500 MHz, CDCl_3): 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,10 (velmi široký d, $J = 16,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,15 až 1,80 (mt, 5H: CH_2 piperidinu a CH piperidinu); 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1γ); 1,45 až 1,60 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ); 1,51 (q, $J = 7$ Hz, 2H: CH_2 hydroxyethylu); 1,60 až 1,80 (mt, 2H: CH_2 na 2β); 1,84 (široký t, $J = 11$ Hz, 2H: axiální H skupin NCH_2 piperidinu); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,49 (široký dd, $J = 16,5$ a $5,5$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,75 až 2,90 (mt, 4H: CH_2N a ekvatoriální H skupin NCH_2 piperidinu); 2,95 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2,99 (dd, $J = 14$ a $6,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4β); 3,15 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny CH_2 na 4β a 1H skupiny CH_2 na 3δ); 3,18 (s, 3H: NCH_3); 3,35 (široký d, $J = 17,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5ϵ); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3δ); 3,70 (t, $J = 7$ Hz, 2H: CH_2O); 4,59 (dd, $J = 8,5$ a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,83 (široký d, $J = 17,5$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,87 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, $J = 8$ a $6,5$ Hz, 1H: CH na 4α); 5,48 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,89 (q, $J = 7$ Hz, 1H: CH na 1β); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,25 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,73 (široký d, $J = 4$ Hz, 1H: H_6); 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (široký s, 1H: OH).

Příklad 15

Zopakuje se postup popsaným v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 7 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-chlor-

methylo-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 1,25 ml 1-(2-pyridyl)-piperazinu. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C a potom se odpaří za sníženého tlaku 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 50 ml vody a 100 ml dichlormethanu. Vodná fáze se znovu extrahuje 30 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se do sucha za získání 7,6 g béžové, pevné látky, která se čistí pomocí dvou po sobě následujících velmi rychlých chromatografií na silikagelu (eluent: 95/5 a potom 98/2 objemově dichlormethan/methanol). Takto se získá pevná látka, která se míchá v 60 ml diethyletheru, filtruje se a suší se při 40 °C (90 Pa) za získání 1,5 g 5 δ -[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]methylo-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě béžového prášku o teplotě tání 148 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,06 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,22 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2 β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,40 až 2,55 (mt, 5: druhý H skupiny CH₂ na 5 β a CH₂N piperazinu); 2,90 (s, 2H: CH₂N); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ a druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,36 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,40 až 3,65 (mt, 5H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ a CH₂NAr piperazinu); 4,60 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,88 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,88 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,12 (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,24 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,51 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H: CH na 6 α);

5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, $1H$: CH na 1β); 6,50 až 6,70 (mt, $3H$: CONH na 2 - H na 3 pyridinu a H na 5 pyridinu); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, $2H$: aromatické H na 4δ); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, $2H$: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,46 (rozlišený t, $J = 8$ a 2 Hz, $1H$: H na 4 pyridinu); 7,73 (dd, $J = 4$ a $1,5$ Hz, $1H$: H_6); 8,18 (dd, $J = 5$ a 2 Hz, $1H$: H na 6 pyridinu); 8,40 (d, $J = 10$ Hz, $1H$: CONH na 1); 8,48 (d, $J = 8,5$ Hz, $1H$: CONH na 6); 11,67 (s, $1H$: OH).

Příklad 16

Zopakuje se postup popsany v příkladu, ale vychází se z 30 ml acetonitrilu, 3 g of a crude mixture obsahující 33 mol% of 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 1,4 ml N-benzyl-ethanolaminu. Reakční směs se zahřívá 8 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku při $45^\circ C$ (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 50 ml vody a 10 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 100 ml ethylacetátu, potom se přidají 2 g hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající bílá sraženina se filtruje a potom se převede do 50 ml dichlormethanu. Získaný roztok se postupně promyje třikrát 50 ml vody a třikrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a potom se suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 2 g bílého produktu, který se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: gradient 99/1 až 96/4 objemově dichlormethan/methanol). Takto se získá pevná látka, která se míchá v 60 ml diethyletheru, filtruje se a suší se při $40^\circ C$ (90 Pa) za získání 0,68 g 5 δ -[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)aminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě pevné látky o teplotě tání $148^\circ C$.

K této pevné látce rozpuštěné v 10 ml ethylacetátu se přidá 0,063 g methansulfonové kyseliny. Získaná směs se míchá 1 hodinu a potom se zředí 10 ml diethyletheru. Po míchání přes noc se sraženina odfiltruje, promyje se dvakrát 5 ml diethyletheru a potom se suší za sníženého tlaku při 20 °C (90 Pa) nad oxidem fosforečným. Získá se 0,5 g methansulfonátu 5 δ -[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)]aminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 165 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,85 až 1,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,10 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,56 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,65 a 1,72 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2 β); 2,02 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,44 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,84 (s, 3H: SO₂CH₃); 2,90 až 3,30 (mt, 2H: NCH₂); 2,95 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 2,98 (široký s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,10 až 3,25 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ a druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,18 (s, 3H, NCH₃); 3,35 až 4,00 (2 široké neroz. mt, 2H celkem: CH₂N); 3,40 až 3,55 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ a druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,90 (velmi široký s, 2H: CH₂O); 4,40 a 4,54 (2 mt, 1H každý: ArCH₂N); 4,54 (mt, 1H: CH na 3 α); 4,76 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,85 až 4,95 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,13 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,18 (dd, J = 9,5 a 5,5 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,66 (mt, 1H: CH na 6 α); 5,80 až 5,95 (nerozlišený multiplet, 1H: CH na 5 γ); 5,86 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,53 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 6,55 až 6,95 (široký nerozlišený multiplet, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,98 (nerozlišený multiplet, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,55 (mt, 12 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - aromatickým H benzylu - na H₄ a na H₅);

7,73 (nerozlišený multiplet, 1H: H₆); 8,34 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,72 (nerozlišený multiplet, 1H: CONH na 6); 9,60 až 10,50 (velmi široký nerozlišený multiplet, 1H: OH methansulfonátu); 11,64 (s, 1H: OH).

Příklad 17

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 80 ml acetonitrilu, 8 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-chlor-methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 1,48 g N-ethyloxykarbonylpiperazinu. Reakční směs se zahřívá 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Pevná látka se převede do 200 ml dichlormethanu. Získaný roztok se promyje dvakrát 100 ml vody, fáze se po usazení oddělí a organická fáze se potom suší nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 7,4 g zelené pevné látky, která se čistí pomocí dvou velmi rychlých chromatografií na silikagelu (eluent: 95/5 a potom 98/2 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí dvou po sobě následujících preparativních HPLC chromatografií na 500 g silikagelu 20-45 μm (eluent: 98/2 a 99/1 dichlormethan/methanol) a nakonec pomocí preparativní HPLC na 450 g silikagelu 10 μm C₈ (eluent: 60/40 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % tri-fluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí, acetonitril se odpaří při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH vodné fáze se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 30 ml vody, promyje se dvakrát 30 ml diisopropyletheru a potom se suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,36 g 5δ-[4-ethyloxykarbonylpiperazin-1-yl]methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bílého prášku o teplotě tání 165 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3): 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,06 (velmi široký d, $J = 16$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 ethylu); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt, 2 H odpovídající CH_2 na 2β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,15 až 2,60 (široký nerozlišený multiplet, 4H: CH_2N piperazinu); 2,46 (dd, $J = 16$ a $5,5$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,85 až 3,05 (mt, 3H: CH_2N a 1H skupiny CH_2 na 4β); 2,93 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3δ a druhý H skupiny CH_2 na 4β); 3,17 (s, 3H: NCH_3); 3,30 až 3,75 (široký nerozlišený multiplet, 4H: CH_2NCO piperazinu); 3,34 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5ϵ); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3δ); 4,13 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H: COOCH_2); 4,57 (dd, $J = 8$ a $5,5$ Hz, 1H: CH na 3α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2α); 4,83 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,11 (široký d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,21 (dd, $J = 9$ a $6,5$ Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 až 5,60 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,53 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,50 až 6,60 (mt, 1H: CONH na 2); 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,90 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,72 (dd, $J = 4$ a $1,5$ Hz, 1H: H_6); 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 18

Způsob se provádí podle postupu popsaného v příkladu 1, ale vychází se z 30 ml acetonitrilu, 3 g of surové směsi obsahující 33 mol % 5δ -chlormethyl- $5\delta,5\gamma$ -dehydropristinamycinu I_E a 1,8

g 1-(2-furoyl)piperazinu. Reakční směs se zahřívá 24 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 50 ml vody a 10 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se extrahuje třikrát 100 ml ethylacetátu a dvakrát 100 ml diethyletheru, potom se přidají 2 g hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající bílá sraženina se odfiltruje, promyje se šestkrát 20 ml vody a potom se rozpustí v 80 ml dichlormethanu. Vznikající roztok se promyje třikrát 50 ml vody a dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a potom se odpaří do sucha za získání 2,15 g pevné látky, která se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient 100/0 až 97/3 objemově směsi dichlormethan/methanol). Získá se pevná látka, která se převede do 80 ml diethyletheru, filtruje se, promyje se třikrát 10 ml diethyletheru a potom se suší při 40 °C (90 Pa) za získání 0,73 g 5δ-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bělavých krystalů o teplotě tání 148 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,08 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,25 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,56 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt, 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,25 až 2,55 (široký nerozlišený multiplet, 4H: 2 skupiny CH₂N piperazinu); 2,46 (dd, J = 16 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,88 (s, 2H: CH₂N); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,98 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3δ a druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,19 (s, 3H: NCH₃); 3,34 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,50 až 4,10 (velmi široký nerozlišený multiplet, 4H: 2 skupiny CH₂NCO piperazinu); 4,58

(dd, $J = 8$ a $5,5$ Hz, 1H: CH na 3α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2α); 4,84 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (široký d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, $J = 9,5$ a $6,5$ Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,46 (dd, $J = 3$ a 2 Hz, 1H: H na 4 furanu); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,58 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,92 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 6,98 (dd, $J = 3$ Hz, 1H: H na 3 furanu); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,48 (dd, $J = 2$ Hz, 1H: H na 5 furanu); 7,73 (dd, $J = 4$ a $1,5$ Hz, 1H: H_6); 8,41 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (široký s, 1H: OH).

Příklad 19

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 60 ml acetonitrilu, 6 g surové směsi obsahující 33 mol % 5 δ -chlor-methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 4,1 ml N'-benzyl-N,N-dimethylethylendiaminu. Reakční směs se zahřívá 15 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 100 ml vody a 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové tak, aby se dosáhlo pH 1. Vodná fáze se extrahuje dvakrát 100 ml diethyletheru a dvakrát 100 ml ethylacetátu, pH se upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje dvakrát 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku za získání 7,4 g pevné látky, která se čistí chromatograficky na silikagelu (eluent: 98/2 objemově dichlormethan/methanol). Získaná pevná látka se míchá v 50 ml etheru a potom se filtruje a suší za získání 0,64 g bílé pevné látky, která se převede do 20 ml vody a roztoku kyseliny chlo-

rovodíkové tak, aby se dosáhlo pH 1. Tato směs se extrahuje dvakrát 20 ml etheru. K vodné fázi se přidá roztok hydrogenuhlíčitanu sodného a sraženina se filtruje a suší při 20 °C (90 Pa) nad P₂O₅ za získání 0,14 g 5δ-N-benzyl-N-(2-dimethylaminoethyl)aminomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bílého prášku o teplotě tání 182 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,06 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,20 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,50 až 1,85 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3γ a CH₂ na 2β); 2,02 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,33 (nerozlišený multiplet, 6H: 2 skupiny NCH₃ dimethylaminu); 2,43 (široký dd, J = 16 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,59 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂CH₂N); 2,85 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,91 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,00 (s, 2H: CH₂N); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3δ a druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,33 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,55 (s, 2H: ArCH₂N); 4,57 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,87 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,13 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, J = 10 a 6 Hz, 1H: CH na 4α); 5,46 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,55 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,85 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,54 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 2); 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,15 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,71 (dd, J = 4 a 1,5 Hz, 1H: H₆); 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 20

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 20 g surové směsi obsahující 33 mol % 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E, 4,5 g hydrochloridu 4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 3,25 ml triethylaminu. Reakční směs se zahřívá 1,5 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 100 ml vody a potom se filtruje, promyje se 20 ml vody a suší se za sníženého tlaku za získání 26 g pevné látky. Tato pevná látka se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 97/3 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí preparativní HPLC na 450 g silikagelu 10 μ m C₈ (eluent: 65/35 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Frakce obsahující očekávaný produkt se spojí, acetonitril se odpaří při 40 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) a pH vodného roztoku se upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 20 ml vody a suší se za sníženého tlaku při 40 °C (90 Pa) za získání 0,47 g 5 δ -[1-(4-fenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridyl]methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 154 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,00 až 1,15 (široký nerozlišený multiplet, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,22 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,54 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,85 (mt, 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2 β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,40 až 2,80 (mt, 5H: NCH₂CH₂ 1,2,3,6-tetrahydropyridinu a druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,90 až 3,30 (mt, 7H: CH₂N - CH₂ na 4 β - NCH₂ 1,2,3,6-tetrahydropyridinu a 1H skupiny CH₂ na 3 δ);

2,95 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 3,17 (s, 3H: NCH_3); 3,35 až 3,55 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 5 ϵ a druhý H skupiny CH_2 na 3 δ); 4,57 (dd, $J = 8$ a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,80 až 4,95 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5 ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,22 (mt, 1H: CH na 4 α); 5,50 až 5,65 (nerozlišený multiplet, 1H: CH na 5 γ); 5,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,06 (mt, 1H: CH= 1,2,3,6-tetrahydropyridinu); 6,56 (d, $J = 9$ Hz, CONH na 2); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,45 (mt: 12 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - aromatickým H fenylu - na H_4 a na H_5); 7,73 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H_6); 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,49 (nerozlišený multiplet, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 21

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 30 ml acetonitrilu, 3g surové směsi obsahující 33 mol % 5 δ -chlor-methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 1,9g 4-benzyl-4-hydroxypiperidinu. Reakční směs se zahřívá 20 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 50 ml vody a 10 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se postupně extrahuje čtyřikrát 50 ml ethylacetátu a dvakrát 50 ml diethyletheru, pH se upraví na 7 až 8 přidáním 2 g hydrogenuhlíčitanu sodného a potom se extrahuje třikrát 100 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 2,6 g pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: gradient 99,5/0,5 a potom 90/10 objemově dichlormethan/methanol). Získá se pevná látka, která se míchá v 50 ml

diisopropyletheru a potom se filtruje a suší za sníženého tlaku při 40 °C (90 Pa) za získání 0,2 g 5 δ -(4-benzyl-4-hydroxypiperidinomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bělavých krystalů o teplotě tání 172 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,03 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,50 až 1,90 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ a CH₂ na 2 β); 1,50 až 1,90 - 2,10 až 2,35 a 2,50 až 2,65 (3 série mt: 10 H odpovídajících NCH₂CH₂ piperidinu a CH₂Ar); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,45 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,75 až 3,05 (mt, 3H: CH₂N a 1H skupiny CH₂ na 4 β); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,30 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,58 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,80 až 4,90 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,11 (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,22 (dd, J = 9 a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,47 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,87 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,58 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,10 až 7,40 (mt: 12 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - aromatickým H fenylu - na H₄ a na H₅); 7,72 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 22

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 30 ml acetonitrilu, 3g surové směsi obsahující 33 mol % 5 δ -chlor-methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a (5 δ R)-5 δ -methylen-5 γ -chlorpristinamycinu I_E (v poměru 33/67) a 1,25 g N-allylcyklopentylaminu. Reakční směs se zahřívá 28 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 50 ml vody a 10 ml 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Získaný roztok se postupně extrahuje čtyřikrát 50 ml ethylacetátu a dvakrát 50 ml diethyletheru a pH se upraví na 8 přidáním 2 g hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se vodou za odstranění veškerých zbytků minerálních solí a potom se rozpustí v 50 ml dichlormethanu. Vznikající roztok se promyje čtyřikrát 50 ml vody a dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a potom se suší nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 2,3 g pevné látky, která se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient 100/0 a potom 98/2 objemově dichlormethan/methanol). Získá se pevná látka, která se míchá v 50 ml diisopropyletheru, filtruje se, promyje se třikrát 10 ml diisopropyletheru a potom se suší za sníženého tlaku při 20 °C (90 Pa) za získání 0,59 g 5 δ -(N-allyl-N-cyklopentyl)aminomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 140 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,07 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,35 až 1,85 (mt: 11 H odpovídajících druhému H skupiny CH₂ na 3 γ - CH₂ cyklopentanu a CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,85 až 3,05 (mt, 3H:

^1H skupiny CH_2 na $4\beta - \text{CH}_2\text{N}$); 2,93 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 3,05 až 3,20 (mt, 3H: NCH a NCH_2 allylu); 3,15 až 3,45 (mt, 3H: 1H skupiny CH_2 na 3δ - druhý H skupiny CH_2 na 4β a 1H skupiny CH_2 na 5ϵ); 3,17 (s, 3H: NCH_3); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3δ); 4,58 (dd, $J = 8,5$ a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,80 až 4,95 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,86 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,00 až 5,30 (mt, 4H: $=\text{CH}_2$ allylu - CH na 5α a CH na 4α); 5,47 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,80 až 5,95 (mt, 21H: $\text{CH} =$ allylu a CH na 1β); 6,56 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,73 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H_6); 8,35 až 8,45 (mt, 2H: CONH na 1 a CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 23

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycin I_E , 0,5 g 5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycinu I_E se získá ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 150 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3): 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,10 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH_2 na 5β - 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1γ); 1,57 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ); 1,67 a 1,75 (2 mt, 1H každý: CH_2 na 2β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,35 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH_2 morfolinu); 2,57 (široký dd, $J = 16$ a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,80 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2,88 (limit. AB, $J = 14$ Hz, 2H: CH_2N); 3,02 (dd, $J = 14$ a 7,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4β); 3,10 až 3,25

(mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,14 (s, 3H, NCH₃); 3,28 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,36 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,48 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,56 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,75 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,13 (d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,26 (dd, J = 8 a 7,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,55 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,88 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,87 (limit. AB, 2H: aromatické H na 4ε a aromatické H na 4δ a para vzhledem k Cl); 7,09 (d, J = 2 Hz, 1H: aromatické H na 4δ a ortho k Cl); 7,25 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,69 (dd, J = 4 a 2 Hz, 1H: H₆); 8,33 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

5δ-Chlormethyl-5δ,5γ-dehydro-4ε-chlorpristinamycin se může připravit z 4ε-chlor-5δ-methylenpristinamycinu I_A analogickým způsobem, jako je popsáno v příkladu 1.

4ε-Chlor-5δ-methylenpristinamycin I_A se může připravit následujícím způsobem:

1,9 g N-chlorsukcinimidu se v argonové atmosféře přidá k 11,4 g 5δ-methylenpristinamycinu I_A rozpuštěného v 120 ml acetonitrilu. Směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem, potom se přidá dalších 346 mg N-chlorsukcinimidu. Po další 1,5 hodině varu pod zpětným chladičem a 18 hodinách míchání při 20 °C se rakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) při 30 °C. Získaná pevná látka se 4 hodiny míchá v 250 ml diethyletheru, slije se, propláchne se a suší v sušárně při 20 °C za získání 11,7 g 4ε-chlor-5δ-methylenpristinamycinu I_A ve formě růžového prášku, který se použije bez čištění.

Příklad 24

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycin I_E, a získá se 0,25 g 5 δ -piperidinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycinu I_E ve formě bílé, pevné látky, která se rozkládá při 160 °C.

¹H NMR spektrum (500 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,10 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5 β - 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,35 až 1,75 (mt, 8 H odpovídajících druhému H skupiny CH₂ na 3 γ - CH₂CH₂CH₂ piperidinu a 1H skupiny CH₂ na 2 β); 1,74 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 2 β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,27 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂ piperidinu); 2,50 až 2,65 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,78 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,80 (s, 2H: CH₂N); 3,01 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,10 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,14 (s, 3H: NCH₃); 3,26 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,36 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,56 (dd, J = 7 a 6 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,86 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,25 (mt, 1H: CH na 4 α); 5,45 až 5,55 (mt, 2H: CH na 5 γ a CH na 6 α); 5,87 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,55 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 6,86 (mt, 2H: aromatický H na 4 ϵ a aromatický H na 4 δ para k Cl); 7,09 (široký s, 1H: aromatický H na 4 δ ortho k Cl); 7,20 až 7,40 (mt, 7 H odpovídajících aromatických H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,69 (mt, 1H: H₆); 8,30 až 8,45 (mt, 2H: CONH na 1 a CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 25

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycin I_E a získá se 0,35 g 5 δ -(2,6-dimethylmorfolino)-methyl-5 δ ,5 γ -dehydro-4 ϵ -chlorpristinamycinu I_E, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 179 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): Pozoruje se směs dvou cis a trans diastereoisomerů na morfolinu, a také přítomnost malých stop jiných neidentifikovaných pristinamycinů a konformerů.

0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,05 až 1,40 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5 β - 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,15 a 1,19 (2d, J = 7 Hz, 3H každý: CH₃ 2,6-dimethylmorfolinu); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,50 až 1,75 (mt: 4 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ - 1H skupiny CH₂ na 2 β a 2H skupin NCH₂ 2,6-dimethylmorfolinu); 1,75 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,57 (široký dd, J = 16 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,66 (mt, 2H: druhé 2 H skupiny NCH₂ 2,6-dimethylmorfolinu); 2,80 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,85 (široký s, 2H: CH₂N); 3,03 (dd, J = 14 a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β), 3,10 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,30 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,35 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,48 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,59 a 3,69 (2 mt, 1H každý: CHO morfolinu); 4,58 (dd, J = 7 a 5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,27 (mt, 1H: CH na 4 α); 5,51 (d, J = 7,5 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,53 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,88 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, J = 9,5

Hz, 1H: CONH na 2); 6,87 (mt, 2H: aromatický H na 4ε a aromatický H na 4δ para k Cl); 7,11 (široký s, 1H: aromatický H na 4δ ortho k Cl); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,70 (mt, 1H; H₆); 8,35 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 26

Zopakuje se postup pospaný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydro-4ε-chlorpristinamycin I_E. Získá se 0,46 g 5δ-N,N-dipropylaminomethyl-5δ,5γ-dehydro-4ε-chlorpristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 139 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,85 až 0,95 (mt, 9H: CH₃ na 2γ a CH₃ dipropylaminu); 1,14 (velmi široký d, J = 16 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,20 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,44 (mt, 4H: střední skupiny CH₂ dipropylaminu); 1,57 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,80 (2 mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,15 až 2,40 (mt, 4H: NCH₂ dipropylaminu); 2,56 (široký dd, J = 16 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,78 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,84 a 2,98 (2d, J = 13 Hz, 1H každý: CH₂N); 3,02 (dd, J = 14 a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,15 až 3,30 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3δ a druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,15 (s, 3H: NCH₃); 3,38 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 4,55 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,88 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,14 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,27 (dd, J = 7,5 a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,49 (mt, 1H:

CH na 5 γ); 5,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 1H: aromatický H na 4 ϵ); 6,89 (dd, $J = 8$ a 1,5 Hz, 1H: aromatický H na 4 δ para k Cl); 7,11 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H: aromatický H na 4 δ ortho k Cl); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,67 (mt, 1H: H₆); 8,34 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,40 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 27

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-4 ζ -methyldamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E. Získá se 0,5 g 5 δ -morfolinomethyl-4 ζ -methyldamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté pevné látky o teplotě tání 173 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,15 až 1,40 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,16 (velmi široký d, $J = 16,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,56 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,35 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂ morfolinu); 2,49 (široký dd, $J = 16,5$ a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,84 a 2,86 (2s, 5H celkem: ArNCH₃ a CH₂N); 2,97 (dd, $J = 14$ a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,10 až 3,20 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,26 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,33 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,56 (dd, $J = 8$ a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,82 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂

na 5ε); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,25 (dd, $J = 9$ a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,53 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,60 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,72 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H₆); 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,50 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 28

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5δ-chlormethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-4ε-chlor-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E. Získá se 0,88 g 5δ-morfolinomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydro-4ε-chlorpristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 170 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,15 až 1,40 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 3β - 1H skupiny CH₂ na 3γ a 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₂ na 1γ); 1,57 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,85 (mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,35 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂ morfolinu); 2,59 (široký dd, $J = 16,5$ a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,85 až 3,05 (mt, 3H: CH₂N a 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,88 (d, $J = 5$ Hz, 3H: ArNCH₃); 3,05 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,14 (s, 3H: NCH₃); 3,28 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,36 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,68 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,30 (q, $J = 5$ Hz, 1H: ArNH);

4,56 (dd, $J = 8$ a $5,5$ Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,18 (d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,20 až 5,35 (mt, 1H: CH na 4α); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,57 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H: aromatický H na 4ϵ); 6,57 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,83 (dd, $J = 8$ a $1,5$ Hz, 1H: aromatický H na 4δ para k Cl); 6,95 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H: aromatický H na 4δ ortho k Cl); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,64 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H_6); 8,35 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,51 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 29

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se ze szrové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-4 ζ -(N-methyl-N-allyloxykarbonyl)amino-4 ζ -dedimethylamino-4 ϵ -chlor-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E . Získá se 0,85 g 5 δ -morfolinomethyl-4 ζ -(N-methyl-N-allyloxykarbonyl)amino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 154°C .

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3): 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,13 (velmi široký d, $J = 16$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5β); 1,15 až 1,40 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ); 1,55 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH_2 na 2β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,35 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH_2 morfolinu); 2,55 (široký dd, $J = 16$ a $5,5$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,85 (s, 2H: CH_2N); 3,08 (dd, $J = 14,5$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4β); 3,15 (s, 3H: NCH_3); 3,20 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny

CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,29 (s, 3H: ArNCH₃); 3,35 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,48 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,68 (mt, 4H: CH₂O morfolinu); 4,56 (dd, J = 8,5 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,64 (d, J = 5,5 Hz, 2H: ArNCOOCH₂); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,82 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,85 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,19 a 5,27 (2 široké d, J = 11 Hz a J = 18 Hz v tomto pořadí, 1H každý; =CH₂); 5,31 (dd, J = 9 a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 až 5,60 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,80 až 6,00 (mt 1H: CH=); 5,87 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,68 (dd, J = 4 a 1 Hz, 1H: H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,44 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Podle postupu popsaného v příkladu 1 se připraví 5δ-chlormethyl-4ζ-(N-methyl-N-allyloxykarbonyl)amino-4ζ-dedimethylamino-4ε-chlor-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E.

Příklad 30

Zopakuje se postup popsaný v příkladu 30, ale vychází se z 150 ml acetonitrilu, 15 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 2,5 ml tetrahydroisochinolinu. Reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha. Získaná pevná látka se převede třikrát do směsi dichlormethan/nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení fází usazením se organická fáze odpaří do sucha (45 °C, 2,7 kPa) za získání 15,4 g pevné látky. Tato pevná látka se čistí pomocí chroma-

tografie na silikagelu (eluent: gradient 99,5/0,5 až 98,5/1,5 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí preparativní HPLC na 450 g 100Å silikagelu 10 µm C₈ Kromasil, za eluce směsí voda/acetonitril (60/40 objemově obsahující 0,1 % trifluorocetové kyseliny). Po odpaření frakcí za odstranění acetonitrilu se pH vodné fáze upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se filtruje, promyje se 25 ml vody a míchá se přes noc v nasyceném roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Takto získaná pevná látka se filtruje, promyje se 20 ml vody a potom se suší při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa) za získání 0,73 g 5δ-(tetrahydroisochinolyl)methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 212 až 214 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃): 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,12 (velmi široký d, J = 16,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,23 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₂ na 1γ); 1,54 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,85 (mt: 2 H odpovídající CH₂ na 2β); 1,96 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,51 (široký d, J = 16,5 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,66 (mt, 2H: ArCH₂); 2,80 až 3,05 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 4β a NCH₂); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,03 (AB, J = 13 Hz, 2H: CH₂N); 3,10 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,39 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,57 (s, 2H: ArCH₂N); 4,57 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2α); 4,84 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (dd, J = 10 a 1 Hz, 1H: CH na 1α); 5,13 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,23 (dd, J = 9 a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,51 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,58 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,88 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β);

6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4e); 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,00 až 7,40 (mt: 11 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na 4 aromatickým H 3,4-dihydro-1H-isochinolinu - na H₄ a na H₅); 7,73 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H₆); 8,35 až 8,45 (mt, 2H: CONH na 1 a CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 31

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 1, ale vychází se z 150 ml acetonitrilu, 15 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 3,6 g 4-fluorfenylpiperazinu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha. Získaná pevná látka se převede do 250 ml ethylacetátu. Vznikající roztok se třikrát promyje třikrát 150 ml vody a třikrát 150 ml kyseliny chlorovodíkové. Vodné fáze se spojí a potom se jejich pH upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje, promyje se 50 ml vody a potom se suší za získání 11,2 g pevné látky. Získaná pevná látka se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: 99/1 objemově dichlormethan/methanol) a potom pomocí dvou preparativních HPLC na 450 g 100Å silikagelu 10 μm C₈ Kromasil, za eluce směsí voda/acetonitril (60/40 objemově obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Po odpaření frakcí za odstranění acetonitrilu se zbývající vodné fáze převedou na pH 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající sraženina se odfiltruje za získání 0,7 g pevné látky, která se míchá v 20 ml etheru, filtruje se a potom se suší při 40 °C za sníženého tlaku (90 Pa). Získá se 285 mg 5δ-[4-(4-fluorfenyl)piperazin-1-yl]methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E, ve formě bělavých krystalů o teplotě tání 165 až 167 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3): 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,03 (velmi široký d, $J = 16$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5β); 1,21 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_2 na 1γ); 1,53 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2H odpovídající CH_2 na 2β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,55 až 3,35 (mt, 10H: CH_2N piperazinu na CH_2N); 2,95 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 2,98 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4β); 3,10 až 3,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3δ a druhý H skupiny CH_2 na 4β); 3,18 (s, 3H: NCH_3); 3,35 až 3,50 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 5ϵ a druhý H skupiny CH_2 na 3δ); 4,56 (dd, $J = 8$ a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,77 (mt, 1H: CH na 2α); 4,83 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,88 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,14 (široký d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,20 (dd, $J = 9$ a 6 Hz, 1H: CH na 4α); 5,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,65 (nerozlišený multiplet, 1H: CH na 5γ); 5,88 (široký q, $J = 7$ Hz, 1H: CH na 1β); 6,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,80 až 7,05 (mt, 6H: aromatické H na 4δ a aromatické H fluorfenylu); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H_4 a na H_5); 7,73 (široký d, $J = 4$ Hz, 1H: H_6); 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,57 (nerozlišený multiplet, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 32

Zopakuje se postup pospaný v příkladu 1, ale vychází se ze surové směsi obsahující 5 δ -chlormethyl-4 ζ -methyldamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E , a získá se 0,61 g 5 δ -piperidinomethyl-4 ζ -methyldamino-4 ζ -dedimethylamino-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 234 °C.

^1H NMR spektrum (600 MHz, CDCl_3 , δ v ppm). Pozoruje se přítomnost nepatrných stop jiných, neidentifikovaných pristinamycinů a konformérů.

0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2γ); 1,16 (velmi široký d, $J = 17,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5β); 1,23 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3β a 1H skupiny CH_2 na 3γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1γ); 1,35 až 1,65 (mt, 7H: druhý H skupiny CH_2 na 3γ a CH_2 piperidinu); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH_2 na 2β); 1,97 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3β); 2,20 až 2,40 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH_2 piperidinu); 2,49 (široký dd, $J = 17,5$ a $5,5$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5β); 2,78 (s, 2H: CH_2N); 2,82 (s, 3H: ArNCH_3); 2,95 (dd, $J = 14$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4β); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH_2 na 4β a 1H skupiny CH_2 na 3δ); 3,15 (s, 3H: NCH_3); 3,35 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5ϵ); 3,45 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3δ); 3,60 až 3,80 (široký nerozlišený multiplet, 1H: ArNH); 4,55 (dd, $J = 8$ a $5,5$ Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 až 4,90 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH_2 na 5ϵ); 4,86 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1α); 5,10 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5α); 5,22 (dd, $J = 10$ a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,48 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6α); 5,85 (široký q, $J = 7$ Hz, 1H: CH na 1β); 6,45 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ϵ); 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na $6\alpha - \text{H}_4$ a H_5); 7,71 (široký d, $J = 4$ Hz, 1H: H_6); 8,41 (mt, 2H: CONH na 1 a CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 33

Zopakuje se postup popsany v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 30 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-

chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a 2,9 ml 2-methoxyethylaminu. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa). Získaná pevná látka se převede do 50 ml dichlormethanu a třikrát se promyje 50 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. pH vodného roztoku se upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se dvakrát 50 ml dichlormethanu. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa). Získá se 8,5 g pevné látky, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: gradient 98/3 a potom 97/3 objemově dichlormethan/methanol). Získá se pevná látka, která se míchá v 25 ml diethyletheru, filtruje se, promyje se 10 ml diethyletheru a potom se suší za sníženého tlaku při 45 °C (90 Pa), za získání 0,77 g 5 δ -(2-methoxyethylaminomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 200 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Pozoruje se přítomnost nepatrných stop jiných, neidentifikovaných pristinamycinů a konformérů.

0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,20 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,25 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2 β); 1,98 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,51 (široký dd, J = 17 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,71 (mt, 2H: NCH₂); 2,85 až 2,95 (mt, 1H: NH); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, J = 14 a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,10 až 3,30 (mt, 4H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β - 1H skupiny CH₂ na 3 δ a CH₂N); 3,13 (s, 3H: NCH₃);

3,30 až 3,40 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,33 (s, 3H: OCH₃); 3,40 až 3,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H: OCH₂); 4,57 (dd, J = 8,5 a 5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,25 (dd, J = 8 a 7 Hz, 1H: CH na 4α); 5,53 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,56 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,86 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,50 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,57 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,89 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - H₄ a H₅); 7,69 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,54 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,65 (široký nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 34

Zopakuje se postup pospaný v příkladu 1, ale vychází se z 100 ml acetonitrilu, 10 g surové směsi obsahující 33 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a 2,27 g bis(2-methoxyethyl)aminu. Reakční směs se zahřívá 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku při 45 °C (2,7 kPa) za získání pevné látky, která se převede do 200 ml dichlormethanu a 100 ml vodného roztoku. pH vodné fáze se upraví na 7 až 8 přidáním hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha při 45 °C za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 9,4 g žluté pěny, která se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: 97/3 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří do sucha. Získaná pevná látka se převede do 200 ml dichlormethanu. Roztok se extrahuje třikrát 150 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se převede do na-

syceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje třikrát 150 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a potom se odpaří do sucha za získání 2 g produktu, který se rekrystalizuje z 30 ml methanolu. Takto získaná pevná látka se odfiltruje, promyje se dvakrát 5 ml methanolu a potom se suší za sníženého tlaku při 45 °C (90 Pa) za získání 1,38 g 5δ-[bis(2-methoxyethyl)aminomethyl]-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě bílých krystalů o teplotě tání 180 až 182 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Pozorují se napatrné stopy přítomnosti jiných neidentifikovaných pristinamycinů a konformérů.

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,05 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,24 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,45 až 1,65 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3γ); 1,66 a 1,73 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,46 (široký d, J = 17 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,68 (mt, 4H: NCH₂); 2,90 až 3,05 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,94 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,05 (široký s, 2H: CH₂N); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,25 až 3,40 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,33 (s, 6H: OCH₃); 3,40 až 3,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,48 (t, J = 6 Hz, 4H: OCH₂); 4,58 (mt, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,80 až 4,95 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,22 (mt, 1H: CH na 4α); 5,48 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,57 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,86 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H: CONH na 2); 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,92 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na

4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - H₄ a na H₅); 7,70 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Příklad 35

0,14 g 2-merkapt-1-methylimidazolu se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 50 ml acetonitrilu, potom se přidá 62 mg hydridu sodného, 0,33 ml triethylaminu a 2,5 g surové směsi obsahující 33 mol % of 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E. Reakční směs se zahřívá 48 hodin na 40 °C. Po přidání 2 ml vody se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku (45 °C, 2,7 kPa). Zbytek se převede do 25 ml dichlormethanu a získaná směs se promyje dvakrát 20 ml vody. Organická fáze se po usazení oddělí a potom se extrahuje třikrát 20 ml 0,1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po rozdělení fází usazením se pH vodné fáze upraví na 7 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se extrahuje dvakrát 25 ml dichlormethanu, suší se nad síranem sodným, filtruje se a potom se odpaří do sucha. Zbytek se převede do 20 ml diisopropyletheru, filtruje se a suší se při 90 Pa za získání 0,6 g 5 δ -(1-methyl-2-imidazolylthiomethyl)-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě krémově zbarvené pevné látky o teplotě tání 147 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm). Pozorují se nepatrné stopy přítomnosti jiných neidentifikovaných pristinamycinů a konformérů.

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,15 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5 β - 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,56 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,64 a 1,72 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2 β);

1,98 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3β); 2,38 (široký dd, J = 17 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,90 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,92 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,10 až 3,30 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β - 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,30 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,55 (d, J = 14 Hz, 1H: 1H skupiny SCH₂); 3,65 (s, 3H: NCH₃); 3,81 (d, J = 14 Hz, 1H: druhý H skupiny SCH₂); 4,56 (dd, J = 8 a 7 Hz, 1H: CH na 3α); 4,76 (mt, 1H: CH na 2α); 4,87 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,00 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 5,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,17 (dd, J = 10 a 6 Hz, 1H: CH na 4α); 5,50 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,58 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,87 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,53 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 6,93 a 7,10 (2 široký s, 1H každý: CH=CH imidazolu); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,68 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,65 (široký nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 36

0,57 ml 2-(diethylamino)ethanthiolu, 18 mg hydridu sodného a 0,54 ml triethylaminu se postupně zavede do tříhrdlé baňky obsahující 25 ml acetonitrilu. Ke vznikajícímu roztoku se přidá 50 ml acetonitrilu a 7,5 g surové směsi obsahující 40 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E (získaného podle postupu popsaného v příkladu 1), upraveného na pH 7 přidáním triethylaminu. Reakční směs se zahřívá 48 hodin na 45 °C. Přidají se 2 ml vody a vznikající směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku (45 °C, 2,7 kPa). Zbytek se převede do 50 ml dichlormethanu a získaný roztok se promyje dvakrát 25 ml

vody. Organická fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za získání 6 g surového produktu, který se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: gradient 98/2 až 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří do sucha a zbytek se převede do 20 ml dichlormethanu. Získaný roztok se filtruje a potom se odpaří do sucha (45 °C, 2,7 kPa). Zbytek se převede do 25 ml diisopropyletheru, filtruje se a suší se při 40 °C při 90 Pa za získání 1 g 5 δ -diethylaminoethylthiomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě světle žlutého semi-hydrochloridu o teplotě tání 135 °C.

^1H NMR spektrum (600 MHz, CDCl_3 , δ v ppm).

0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH_3 na 2 γ); 1,10 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 5 β); 1,17 (nerozlišený multiplet, 6H: CH_3 ethylu); 1,15 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH_2 na 3 β a 1H skupiny CH_2 na 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1 γ); 1,57 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3 γ); 1,66 a 1,73 (2 mt, 1H každý: CH_2 na 2 β); 2,01 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3 β); 2,47 (široký dd, $J = 17$ a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5 β); 2,55 až 2,95 (mt, 6H: NCH_2); 2,94 (s, 6H: $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$); 3,00 (dd, $J = 14$ a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH_2 na 4 β); 3,09 (d, $J = 15$ Hz, 1H: 1H skupiny CH_2S); 3,10 až 3,30 (mt, 3H: druhý H skupiny CH_2 na 4 β - 1H skupiny CH_2 na 3 δ a druhý H skupiny CH_2S); 3,18 (s, 3H: NCH_3); 3,46 (mt, 1H: 1H skupiny CH_2 na 3 δ); 3,53 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5 ϵ); 4,58 (dd, $J = 8$ a 6 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH_2 na 5 ϵ); 4,87 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1 α); 5,11 (d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,22 (dd, $J = 10$ a 6,5 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,56 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,86 (široký q, $J = 7$ Hz, 1H: CH na 1 β); 6,55 až 6,65 (mt, 1H: CONH

na 2); 6,60 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,72 (široký d, $J = 4$ Hz, 1H: H₆); 8,40 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 37

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 36, ale vychází se z 25 ml acetonitrilu, 0,32 ml (4-pyridyl)methanthiolu, 120 mg hydridu sodného na straně jedné, a 5 g surové směsi obsahující 40 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a triethylamin rozpuštěné v 40 ml acetonitrilu, na straně druhé. Reakční směs se zahřívá 1,5 hodiny na 45 °C a potom se reaguje stejně, jako je popsáno v příkladu 36 za získání surového produktu, který se chromatograficky čistí na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,063 mm (eluent: gradient 99/1 až 98/2 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří do sucha za získání 1,2 g žluté pěny, která se míchá 1 hodinu v 25 ml diisopropyletheru. Získaná pevná látka se odfiltruje, promyje se 10 ml diisopropyletheru a potom se suší při 45 °C a při 90 Pa. Získá se 0,85 g 5δ-(4-pyridylmethyl)thiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě světle žluté pevné látky o teplotě tání 138 °C.

4-Pyridylmethanthiol se může připravit podle postupu popsáného v J. Barnes a kol., Eur. J. Med. Chem., 23, 211-16, (1988).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,08 (velmi široký d, $J = 17$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,20 až 1,35 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,33 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,58 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,67 a 1,74 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2β); 2,01 (mt, 1H: druhý H skupiny

CH₂ na 3β); 2,53 (široký dd, J = 17 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,85 až 3,00 (mt, 2H: CH₂S); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 3,00 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,10 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,19 (s, 3H: NCH₃); 3,32 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,45 až 3,60 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,50 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,54 a 3,62 (2 d, J = 14 Hz, 1H každý: SCH₂Ar); 4,60 (dd, J = 8 a 6 Hz, 1H: CH na 3α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,90 (široký d, J = 10 Hz, 1H: CH na 1α); 5,13 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,26 (dd, J = 9,5 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,39 (široký d, J = 4 Hz, 1H: CH na 5γ); 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,89 (široký q, J = 7 Hz, 1H: CH na 1β); 6,50 až 6,65 (mt, 1H: CONH na 2); 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 9 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ - na H₅ a aromatickým H v poloze β pyridinu); 7,74 (široký d, J = 4 Hz, 1H: H₆); 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 až 8,60 (mt, 3H: CONH na 6 a aromatické H v poloze α pyridinu); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 38

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 36, ale vychází se z 25 ml acetonitrilu, 0,84 g (3-pyridyl)methanthiolu a 0,24 g hydridu sodného na straně jedné a 10 g surové směsi obsahující 40 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a triethylamin v 75 ml acetonitrilu na straně druhé. Reakční směs se zahřívá 2 hodiny na 60 °C a potom se reaguje stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 36 za získání 8 g surového produktu, který se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (eluent: gradient 99/1 až 98/2 objemově dichlormethan/methanol). Získá se 2,1 g produktu a ten se dále čistí pomocí velmi

rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,040-0,063 mm (eluent: gradient 99/1 97/3 dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří a získaný zbytek se suší při 45 °C při 90 Pa a získá se 0,19 g 5δ-3-pyridylmethylthiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté, pevné látky o teplotě tání 128 °C.

(3-Pyridyl)methanthiol se může připravit podle postupu popsaného v T. Brown a kol., J. Med. Chem., 35, 3613-24, (1992).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2γ); 1,08 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5β); 1,27 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,58 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3γ); 1,60 až 1,80 (mt, 2 H odpovídající CH₂ na 2β); 2,01 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3β); 2,55 (dd, J = 17 a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,93 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,85 až 3,05 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 4β a SCH₂); 3,15 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,18 (s, 3H: NCH₃); 3,31 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,45 až 3,60 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 5ε a druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,57 a 3,66 (2d, J = 14 Hz, 1H každý: SCH₂Ar); 4,60 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,75 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2α a druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,88 (dd, J = 10 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1α); 5,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,24 (dd, J = 9 a 6,5 Hz, 1H: CH na 4α); 5,54 (velmi široký d, J = 5 Hz, 1H: 5γ); 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,88 (rozlišený q, J = 7 a 1 Hz, 1H: CH na 1β); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,25 až 7,45 (mt: 8 H odpovídajících aromatickým H na 6α - H na 5 pyridinu - na H₄

na H₅); 7,70 až 7,80 (mt, 2H: H₆ a H na 4 pyridinu); 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,48 (dd, J = 5 a 1 Hz, 1H: H na 6 pyridinu); 8,51 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 8,58 (d, J = 1 Hz, 1H: H na 2 pyridinu); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 39

Zopakuje se postup popsany v příkladu 36, ale vychází se z 2 litrů acetonitrilu, 12,2 g 2-piperidinoethanthiolu a 4,7 g hydridu sodného na straně jedné a 190 g surové směsi obsahující 40 mol % 5δ-chlormethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E a triethylamin rozpuštěné v 1 litru acetonitrilu na straně druhé. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny na 55 °C a potom se zpracuje stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 36 za získání 215 g surového produktu, který se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie na silikagelu o velikosti částic 0,04-0,063 mm (eluent: gradient 100/0 až 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří a potom se čistí pomocí preparativní vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC) na 500 g 100Å silikagelu 10 μm C₈ Kromasil, za eluce směsí voda/acetonitril (70/30 objemově obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Po odpaření frakcí obsahujících očekávaný produkt se zbývající vodná fáze převede na pH 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a potom se extrahuje 100 ml dichlormethanu. Organické fáze se po usazení oddělí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a odpaří se do sucha. Zbytek se suší při 45 °C a při 90 Pa za získání 5,2 g 5δ-piperidinoethylthiomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycinu I_E ve formě žluté pěny o teplotě tání 128 °C.

2-Piperidinoethanthiol se může připravit podle postupu popsaného v Clinton a kol., J. Am. Chem. Soc., 70, 950-51, (1948).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,10 (velmi široký d, $J = 16,5$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,26 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,43 (mt, 2H: CH₂); 1,59 (mt, 5H: 2 CH₂ a druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt, 2H: CH₂ na 2 β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,35 až 2,60 (mt, 5H: SCH₂CH₂N a druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,58 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,95 (s, 6H: ArN(CH₃)₂); 2,99 (dd, $J = 14$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,09 (široký s, 2H: SCH₂); 3,10 až 3,20 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,28 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,40 až 3,55 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ a druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 4,57 (dd, $J = 8$ a 5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2 α); 4,84 (široký d, $J = 18$ Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,09 (široký d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,22 (dd, $J = 9$ a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 (velmi široký d, $J = 4,5$ Hz, 1H: 5 γ); 5,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,58 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,61 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,91 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,70 (dd, $J = 4$ a 1 Hz, 1H: H₆); 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (nerozlišený multiplet, 1H: OH).

Příklad 40

Zopakuje se postup popsáný v příkladu 36, ale vychází se z 4 ml acetonitrilu, 67,3 mg 2-merkaptobenzimidazolu a 21,5 mg hydridu sodného na straně jedné a z 750 mg surové směsi obsahující 40 mol % 5 δ -chlormethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E a triethylaminu rozpuštěných v 2 ml acetonitrilu na straně dru-

hé. Reakční směs se 4 hodiny zahřívá na 45 °C a potom se zpracuje podle postupu popsaného v příkladu 36 za získání surového produktu, který se čistí pomocí chromatografie na silikagelu o velikosti částic 32-63 μm (eluent: gradient 99/1 až 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Frakce obsahující očekávaný produkt se odpaří a zbytek se suší při 45 °C a při 90 Pa za získání 115 mg 5 δ -2-benzimidazolylthiomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě bílé, pevné látky.

Příklady 41 až 49

Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 29 nebo podle způsobu popsaného v Mezinárodní patentové přihlášce WO 99/43699. Připraví se následující sloučeniny:

Příklad 41

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-4-pyridylmethyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E ve formě lososově zbarvené pevné látky.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,03 (nerozlišený multiplet, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,25 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,40 až 1,80 (mt: 3H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ a CH₂ na 2 β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,39 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,48 (velmi široký d, J = 17 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,85 až 3,05 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 4 β a NCH₂); 3,09 (s, 3H: ArNCH₃); 3,10 až 3,45 (mt, 3H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β - 1H skupiny CH₂ na 3 δ a 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,46 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,73 (nerozlišený multiplet, 4H: CH₂O); 4,53 (AB, J = 17 Hz, 2H: ArNCH₂Ar); 4,57 (dd, J = 8,5 a 5,5 Hz,

1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (dd, J = 10 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,10 (široký d, J = 5,5 Hz, 1H: CH na 5 α); 5,20 (dd, J = 10 a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 až 5,65 (nerozlišený multiplet, 1H: CH na 5 γ); 5,53 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6 α); 5,86 (rozlišený q, J = 7 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,52 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 6,90 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,00 (nerozlišený multiplet, 1H: CONH na 2); 7,20 až 7,40 (mt: 9 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - aromatickým H v poloze β pyridinu - H₄ a H₅); 7,62 (široký d, J = 4 a 1 Hz, 1H: H₆); 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,48 (široký d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 8,60 (d, J = 6 Hz, 2H: aromatické H v poloze α pyridinu); 11,65 (s, 1H: OH).

Příklad 42

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-fenyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E ve formě amorfního, bílého prášku.

Hmotové spektrum - DCI (desorpční chemická ionizace - amoniak)

m/z 1056 odpovídající M+H⁺

Čistota 85 % (HPLC: eluent 50/50 objemově voda/CH₃CN + 0,1 % trifluoroctové kyseliny).

Příklad 43

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-propyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E amorfního bílého prášku

Hmotové spektrum - DCI (desorpční chemická ionizace - amoniak)

m/z 1022 odpovídající M+H⁺

Čistota 86 % (HPLC: eluent 50/50 objemově voda/CH₃CN + 0,1 % trifluoroctové kyseliny).

Příklad 44

4ζ-Dedimethylamino-4ζ-(N-methyl-N-isobutyloxykarbonyl)amino-5δ-morfolinomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E ve formě amorfního bílého prášku o teplotě tání 148 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,80 až 1,00 (mt, 9H: CH₃ na 2γ a CH₃ isobutylu); 1,15 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5β - 1H skupiny CH₂ na 3β a 1H skupiny CH₂ na 3γ); 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1γ); 1,55 až 1,80 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3γ a skupiny CH₂ na 2β); 1,85 až 2,05 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 3β a skupiny CH isobutylu); 2,36 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,59 (široký dd, J = 18 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5β); 2,86 (s, 2H: NCH₂); 3,09 (dd, J = 14 a 6,5 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 3,14 (s, 3H: NCH₃); 3,20 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4β a 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,30 (s, 3H: ArNCH₃); 3,36 (široký d, J = 17 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,49 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O); 3,93 (d, J = 7 Hz, 2H: ArNCOOCH₂); 4,56 (dd, J = 7 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,75 až 4,90 (mt, 3H: CH na 2α - druhý H skupiny CH₂ na 5ε a CH na 1α); 5,15 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,35 (mt, 1H: CH na 4α); 5,54 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,56 (mt, 1H: CH na 5γ); 5,88 (rozlišený q, J = 7 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1β); 6,57 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 7,13 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,15 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,70 (široký d, J = 4,5 Hz, 1H: H₆); 8,37 (d, J

= 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 45

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-ethyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E ve formě amorfního bílého prášku o teplotě tání 158 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,05 až 1,20 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,20 až 1,40 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,26 (t, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃); 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,50 až 1,80 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ a skupiny CH₂ na 2 β); 2,01 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,37 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,54 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,86 (s, 2H: NCH₂); 3,08 (dd, $J = 13$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,17 (s, 3H: NCH₃); 3,20 až 3,40 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,28 (s, 3H: ArNCH₃); 3,35 (široký d, $J = 17$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,50 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O); 4,21 (q, $J = 7$ Hz, 2H: ArNCOOCH₂); 4,58 (dd, $J = 8$ a 5,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,90 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,88 (široký d, $J = 10$ Hz, 1H: CH na 1 α); 5,13 (široký d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,31 (dd, $J = 10$ a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 až 5,60 (mt, 2H: CH na 5 γ a CH na 6 α); 5,88 (široký q, $J = 7$ Hz, 1H: CH na 1 β); 6,56 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 2); 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,68 (široký d, $J = 4,5$ Hz, 1H: H₆);

8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,45 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 46

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-para-tolyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E se získá ve formě amorfního, bílého prášku o teplotě tání 147 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,15 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5 β - 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,50 až 1,65 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,67 až 1,77 (2 mt, 1H každý: CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,30 až 2,40 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,35 (s, 3H: ArCH₃); 2,52 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,82 (s, 2H: NCH₂); 3,11 (dd, $J = 14$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,16 (s, 3H: NCH₃); 3,20 až 3,50 (mt, 3H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β - 1H skupiny CH₂ na 3 δ a 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,40 (široký s, 3H: ArNCH₃); 3,50 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,70 (mt, 4H: CH₂O); 4,58 (dd, $J = 8$ a 6,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,75 až 4,90 (mt, 3H: CH na 2 α - druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ a CH na 1 α); 5,13 (široký d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,34 (dd, $J = 7,5$ a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,45 (nerozlišený multiplet, 1H: CH na 5 γ); 5,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,87 rozlišený q, $J = 7$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,56 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 2); 6,95 až 7,40 (mt: 15 H odpovídajících aromatickým H na 4 ϵ - aromatickým H na 4 δ - aromatickým H tolylu - aromatickým H na 6 α - na H₄ a na H₅); 7,64 (široký d, $J = 4,5$ Hz, 1H: H₆); 8,35

(d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 47

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-3-butenyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E se získá ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 138 až 140 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 1,15 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH₂ na 5 β - 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,50 až 1,65 (mt: 1H odpovídající druhému H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,65 až 1,80 (mt, 2H: CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,30 až 2,45 (mt, 2H: CH₂); 2,37 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,57 (široký dd, $J = 17$ a 5,5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,86 (s, 2H: NCH₂); 3,09 (dd, $J = 14$ a 7 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4 β); 3,14 (s, 3H: NCH₃); 3,15 až 3,35 (mt, 2H: druhý H skupiny CH₂ na 4 β a 1H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,27 (s, 3H: ArNCH₃); 3,36 (široký d, $J = 17$ Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 3,50 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 δ); 3,69 (mt, 4H: CH₂O); 4,19 (t, $J = 7$ Hz, 2H: ArNCOOCH₂); 4,57 (dd, $J = 8$ a 6,5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH₂ na 5 ϵ); 4,87 (dd, $J = 10$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,05 až 5,15 (mt, 2H: =CH₂); 5,14 (široký d, $J = 5,5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,34 (dd, $J = 7,5$ a 7 Hz, 1H: CH na 4 α); 5,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 6 α); 5,56 (mt, 1H: CH na 5 γ); 5,65 až 5,85 (mt, 1H: CH=); 5,88 (rozlišený q, $J = 7$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 2); 7,04 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α -

na H_4 a na H_5); 7,69 (dd, $J = 4,5$ a 1 Hz, 1H: H_6); 8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,68 (s, 1H: OH).

Příklad 48

4 ζ -Dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-neopentyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E se získá ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 140 až 146 °C.

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ v ppm).

0,75 až 1,00 (mt, 12H: CH_3 na 2 γ a $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,15 až 1,35 (mt, 3H: 1H skupiny CH_2 na 5 β - 1H skupiny CH_2 na 3 β a 1H skupiny CH_2 na 3 γ); 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H: CH_3 na 1 γ); 1,50 až 1,80 (mt: 3 H odpovídající druhému H skupiny CH_2 na 3 γ a skupiny CH_2 na 2 β); 1,99 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3 β); 2,35 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH_2); 2,59 (široký dd, $J = 17$ a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 5 β); 2,85 (s, 2H: NCH_2); 3,10 až 3,40 (mt, 4H: CH_2 na 4 β - 1H skupiny CH_2 na 3 δ a 1H skupiny CH_2 na 5 ϵ); 3,12 (s, 3H: NCH_3); 3,30 (s, 3H: ArNCH_3); 3,49 (mt, 1H: druhý H skupiny CH_2 na 3 δ); 3,68 (mt, 4H: CH_2O); 3,84 (s, 2H: ArNCOOCH_2); 4,55 (dd, $J = 7$ a 5 Hz, 1H: CH na 3 α); 4,70 až 4,85 (mt, 2H: CH na 2 α a druhý H skupiny CH_2 na 5 ϵ); 4,86 (dd, $J = 10$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 α); 5,15 (široký d, $J = 5$ Hz, 1H: CH na 5 α); 5,35 (t, $J = 8$ Hz, 1H: CH na 4 α); 5,50 až 5,60 (mt, 2H: CH na 6 α a CH na 5 γ); 5,87 (rozlišený q, $J = 7$ a 1,5 Hz, 1H: CH na 1 β); 6,57 (d, $J = 9$ Hz, 1H: CONH na 2); 7,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 ϵ); 7,12 (d, $J = 8$ Hz, 2H: aromatické H na 4 δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6 α - na H_4 a na H_5); 7,69 (dd, $J = 4,5$ a 1 Hz, 1H: H_6); 8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H: CONH na 1); 8,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H: CONH na 6); 11,67 (s, 1H: OH).

Příklad 49

1,3 g 4 ζ -dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-allyloxykarbonyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E, připraveného podle postupu popsaneho v příkladu 29, se umístí do tříhrdlé baňky obsahující 30 ml dioxanu, přidá se 10 mg trifenylofosfinu a 20 mg tris(benzylidenaceton)palladia. Reakční směs se zahřívá 39 hodin pod zpětným chladičem, třikrát se v průběhu posledních 21 hodin přidá 20 mg tris(benzylidenaceton)palladia. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku za získání 1,1 g zelené pěny, která se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent: 95/5 objemově dichlormethan/methanol). Takto se získá 0,45 g produktu, který se znovu čistí pomocí preparativní HPLC na 450 g 100Å silikagelu 10 μ m C₈ Kromasil (eluent: 65/35 objemově voda/acetonitril obsahující 0,1 % trifluoroctové kyseliny). Po odpaření frakcí obsahujících očekávaný produkt se pH zbývající vodné fáze upraví na 7 až 8 přidáním nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Získaná směs se extrahuje dvakrát 20 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a potom se odpaří do sucha. Zbytek se suší při 45 °C při 90 Pa za získání 130 mg 4 ζ -dedimethylamino-4 ζ -(N-methyl-N-allyl)amino-5 δ -morfolinomethyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycinu I_E ve formě světle žluté, pevné látky o teplotě tání 156 °C.

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm).

0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H: CH₃ na 2 γ); 0,90 až 1,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5 β); 1,23 (mt, 2H: 1H skupiny CH₂ na 3 β a 1H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H: CH₃ na 1 γ); 1,55 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 γ); 1,60 až 1,80 (mt: 2 H odpovídající skupině CH₂ na 2 β); 2,00 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 3 β); 2,37 (nerozlišený multiplet, 4H: NCH₂); 2,43 (široký dd, J = 17 a 5 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5 β); 2,85 (nerozlišený

multiplet, 2H: NCH₂); 2,90 až 3,00 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 4β); 2,96 (s, 3H: ArNCH₃); 3,15 až 3,25 (mt, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 4β); 3,20 (s, 3H: NCH₃); 3,33 (široký d, J = 18 Hz, 1H: 1H skupiny CH₂ na 5ε); 3,47 (mt, 1H: 1H skupiny CH₂ na 3δ); 3,65 až 3,80 (mt, 5H: druhý H skupiny CH₂ na 3δ a CH₂O); 3,91 a 3,99 (2 dd, J = 16 a 5 Hz, 1H každý: ArNCH₂); 4,60 (dd, J = 8 a 5,5 Hz, 1H: CH na 3α); 4,78 (mt, 1H: CH na 2α); 4,85 (široký d, J = 18 Hz, 1H: druhý H skupiny CH₂ na 5ε); 4,88 (dd, J = 10 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1α); 5,10 (široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5α); 5,10 až 5,25 (mt, 3H: =CH₂ a CH na 4α); 5,49 (velmi široký d, J = 5 Hz, 1H: CH na 5γ); 5,52 (d, J = 8 Hz, 1H: CH na 6α); 5,80 až 5,95 (mt, 1H: CH=); 5,86 (rozlišený q, J = 7 a 1,5 Hz, 1H: CH na 1β); 6,56 (d, J = 9 Hz, 1H: CONH na 2); 6,57 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4ε); 6,93 (d, J = 8 Hz, 2H: aromatické H na 4δ); 7,20 až 7,40 (mt: 7 H odpovídajících aromatickým H na 6α - na H₄ a na H₅); 7,75 (dd, J = 4,5 a 1 Hz, 1H: H₆); 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H: CONH na 1); 8,47 (d, J = 8 Hz, 1H: CONH na 6); 11,66 (s, 1H: OH).

Jako příklady derivátů streptograminu obecného vzorce β se mohou podle postupů popsaných níže nebo analogickým způsobem připravit následující sloučeniny:

Srovnávací příklad

(16R)-16-Deoxo-16-fluorpristinamycin II_B

0,2 ml kyseliny octové a 0,6 g trihydrátu tetra-n-butylamoniumfluoridu se při 20 °C v atmosféře přidá k 1,12 g (16R)-16-deoxo-16-fluor-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycinu II_B rozpuštěného v 10 ml tetrahydrofuranu. Po 168 hodinách míchání se reakční směs odpaří do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 1 g hnědého oleje, který se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie [eluent: dichlormethan/methanol/aceto-

nitřil (90/5/5 objemově)]. Získá se 0,3 g (16R)-16-deoxo-16-fluorpristinamycinu II_B ve formě světle béžové pevné látky o teplotě tání 125 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v 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 až 2,05 (mt: 5H); 1,83 (s, 3H); 2,10 až 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 až 4,90 (mt: 3H); 5,14 (nekaplovaný dublet, J_{HF} = 48 Hz: 1H); 5,39 (d, J = 9 Hz: 1H); 5,71 (mt: 1H); 5,82 (dd, J = 17 a 2 Hz: 1H); 6,00 (mt: 1H); 6,21 (d, J = 16 Hz: 1H); 6,52 (dd, J = 17 a 5 Hz: 1H); 8,12 (s: 1H).

(16R)-16-Deoxo-16-fluor-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B se může připravit následujícím způsobem:

0,464 ml diethylaminosulfurtrifluoridu se při 20 °C, v atmosféře argonu pomalu přidá k 2 g (16S)-16-hydroxy-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycinu II_B rozpuštěného v 50 ml dichlormethanu. Po 2 hodinách míchání se reakční směs nalije do 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se po usazení oddělí, promyje se dvakrát 100 ml vody, suší se nad síranem hořečnatým, filtrují se a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 2,1 g okrově zbarvené pevné látky, která se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie [eluent: gradient směsi dichlormethan/acetónitřil/methanol (100/0/0; 99/0,5/0,5 a potom 98/1/1 objemově)]. Získá se 1,35 g (16R)-16-deoxo-16-fluor-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycinu II_B ve formě bílé, pevné látky o teplotě tání 116 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,96 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 0,99 (d, J = 6,5 Hz: 3H); 1,00 až 1,15 (mt: 12H); 1,29 (s, 3H); 1,55 až 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 až 4,85 (mt: 2H); 5,01 (nekaplovaný dublet, $J_{\text{HF}} = 48 \text{ Hz}$: 1H); 5,38 (d, $J = 9 \text{ Hz}$: 1H); 5,50 (mt: 1H); 5,81 (dd, $J = 17 \text{ a } 1,5 \text{ Hz}$: 1H); 5,97 (mt: 1H); 6,10 (d, $J = 15,5 \text{ Hz}$: 1H); 6,49 (dd, $J = 17 \text{ a } 5 \text{ Hz}$: 1H); 7,30 až 7,50 (mt: 6H); 7,63 (široký d, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 7,68 (široký d, $J = 7 \text{ Hz}$: 2H); 8,08 (s: 1H).

(16S)-16-Hydroxy-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycin II_B se může připravit následujícím způsobem:

29 ml diisopropylethylaminu se při 20 °C v atmosféře argonu přidá k 22 g (16S)-16-hydroxypristinamycinu II_B rozpuštěného v 200 ml dichlormethanu, potom se přikape 43,2 ml terc-butyl-difenylchlorsilanu a přidá se 1,01 g 4-dimethylaminopyridinu. Po 22 hodinách míchání se reakční směs nalije do 600 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se po usazení oddělí a potom se extrahuje dvakrát 100 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí, promyje se 400 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem sodným, filtrují se a potom se odpaří do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 70,6 g viskózního oranžového oleje, který se míchá 16 hodin v 600 ml diisopropyletheru. Po filtraci a sušení za sníženého tlaku (2,7 kPa) při 20 °C se získá 28 g (16S)-16-hydroxy-14-O-(terc-butyldifenylsilyl)pristinamycinu II_B ve formě růžovočervené pevné látky o teplotě tání 133 °C (za rozkladu).

¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ v ppm): 0,95 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$: 3H); 1,00 až 1,05 (mt: 9H); 1,08 (s, 9H); 1,40 až 1,80 (mt: 3H); 1,90 až 2,15 (mt: 3H); 2,23 (široký d, $J = 14 \text{ Hz}$: 1H); 2,75 (mt: 1H); 2,83 (dd, $J = 17 \text{ a } 11 \text{ Hz}$: 1H); 3,10 (dd, $J = 17 \text{ a } 2,5 \text{ Hz}$: 1H); 3,25 (mt: 1H); 3,60 až 3,75 (mt: 2H); 4,49 (mt: 1H); 4,56 (mt: 1H); 4,60 až 4,70 (mt: 2H); 4,87 (mt: 1H); 5,49

(mt: 1H); 5,74 (dd, $J = 17$ a 2 Hz: 1H); 5,78 (d, $J = 9$ Hz: 1H); 5,95 (mt: 1H); 6,04 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6,41 (dd, $J = 17$ a 4 Hz: 1H); 7,30 až 7,50 (mt: 6H); 7,64 (dd, $J = 7$ a $1,5$ Hz: 2H); 7,69 (dd, $J = 7$ a $1,5$ Hz: 2H); 8,11 (s: 1H).

16(S)-16-Hydroxypristinamycin II_B se může připravit následujícím způsobem:

Suspenze 11,35 g borohydridu sodného v 550 ml dichlormethanu se zahřívá 20 minut k varu pod zpětným chladičem. Během 30 minut se přikape 68,6 ml kyseliny octové, potom se během 45 minut přidá roztok (předem sušený nad síranem sodným) 52,75 g pristinamycinu II_B v 230 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 4,5 hodiny za varu pod zpětným chladičem a potom 16 hodin při 20 °C. Potom se k reakční směsi přidá 500 ml dichlormethanu a 1500 ml vody. Organická fáze se po usazení oddělí a vodná fáze se extrahuje 500 ml dichlormethanu. Organické fáze se spojí a pH se upraví na 8 pomalým přidáním 1000 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vznikající organická fáze se postupně promyje 1000 ml vody a 1000 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a potom se zpracuje pomocí rostlinného aktivního uhlí 3S, suší se nad síranem sodným, filtrují se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 50 g světle žluté, pevné látky. K roztoku výše uvedené pevné látky v 900 ml dichlormethanu se při 20 °C přidá roztok 378 ml 0,5M vodného roztoku hydroxidu amonného. Po 16 hodinách míchání při 20 °C se organická fáze po usazení oddělí, promyje se 1000 ml vody a potom 1000 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného, suší se nad síranem sodným, filtruje se a odpaří se do sucha za sníženého tlaku (2,7 kPa) za získání 46 g světle žluté, pevné látky, která se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie [eluent: gradient směsi dichlormethan/methanol (98/2 a 97/3 objemově)]. Získá se 31,68 g (16S)-16-hydroxypristinamycinu II_B ve formě bělavé pevné látky o teplotě tání 131 °C (za rozkladu).

^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ v 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 až 1,90 (mt: 3H); 1,76 (s: 3H); 1,97 (mt: 2H); 2,12 (mt: 1H); 2,26 (široký d: 14,5 Hz: 1H); 2,56 (d, $J = 3$ Hz: 1H); 2,76 (mt: 1H); 2,90 (dd, $J = 16$ a 10 Hz: 1H); 3,08 (dd, $J = 16$ a 3 Hz: 1H); 3,35 (mt: 1H); 3,82 (mt: 2H); 3,99 (d, $J = 2,5$ Hz: 1H); 4,40 až 4,55 (mt: 2H); 4,65 až 4,75 (mt: 2H); 5,03 (mt: 1H); 5,65 až 5,85 (mt: 3H); 6,01 (mt: 1H); 6,21 (d, $J = 16$ Hz: 1H); 6,46 (dd, $J = 17$ a 5 Hz: 1H); 8,13 (s: 1H).

Předkládaný vynález se také týká farmaceutických kompozic obsahujících nejméně jeden derivát streptograminu podle předkládaného vynálezu, pokud je to vhodné, ve formě soli, v čisté formě nebo ve formě kombinace s jedním nebo více slučitelnými a farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo adjuvanty. Předkládaný vynález se také týká výše uvedených farmaceutických kompozic, které obsahují dále nejméně jeden derivát streptograminu skupiny A, pokud je to vhodné ve formě soli, kombinovaný se streptogramine(y) obecného vzorce I.

Kompozice podle předkládaného vynálezu se mohou použít orálně, parenterálně, topicky, rektálně nebo jako aerosoly.

Pevné kompozice pro orální podávání, které se mohou použít, jsou tablety, pilulky, gelové tobolky, prášky nebo granule. V těchto kompozicích se aktivní látka podle předkládaného vynálezu, obecně ve formě kombinace, smísí s jedním nebo více inertními ředidly nebo adjuvanty, jako je sacharóza, laktóza nebo škrob. Tyto kompozice mohou obsahovat látky jiné, než jsou ředidla, například lubrikanty, jako je stearát hořečnatý nebo povlak určený pro kontrolované uvolňování.

Kapalné kompozice pro orální podávání, které se mohou použít, jsou farmaceuticky přijatelné roztoky, suspenze, emulze, sirupy a elixíry obsahující inertní ředidlo, jako je voda nebo kapalný parafín. Tyto kompozice mohou také obsahovat látky

jiné, než jsou ředidla, například smáčedla, sladidla nebo příchutě.

Kompozicemi pro parenterální podávání mohou být sterilní roztoky nebo emulze. Mezi rozpouštědla a vehikula, které se mohou použít, patří propylenglykol, polyethylenglykol, rostlinné oleje, zejména olivový olej, a injektovatelné organické estery, jako je například ethyloléát. Tyto kompozice mohou také obsahovat adjuvanty, zejména smáčedla, isotonizující činidla, emulgátory, dispergační činidla a stabilizátory.

Sterilizace se může provádět několika způsoby, například za použití bakteriologického filtru, ozáření nebo zahříváním. Kompozice se mohou také připravit ve formě sterilních pevných kompozic, které se mohou rozpustit těsně před použitím ve sterilní vodě nebo v jiném injektovatelném sterilním médiu.

Kompozicemi pro topické podávání mohou být například krémy, masti, vody nebo aerosoly.

Kompozicemi pro rektální podávání jsou čípky nebo rektální tobolky, které obsahují kromě aktivní látky, přísady, jako je kakaové máslo, polosyntetické glyceridy nebo polyethylenglykoly.

Kompozicemi mohou být také aerosoly. Pro použití ve formě kapalných aerosolů mohou být kompozicemi stabilní sterilní roztoky nebo pevné kompozice, které se rozpouští v době použití v apyrogenní sterilní vodě, v salinu nebo jakémkoli jiném vhodném farmaceuticky přijatelném vehikulu. Pro použití ve formě suchých aerosolů určených pro přímou inhalaci, je aktivní látka jemně distribuována a spojena s vehikulem nebo ředidlem rozpustným ve vodě o velikosti částic 30 μm až 80 μm , například dextrans, mannitolem nebo laktózou.

V humánní terapii jsou nové deriváty streptograminu podle předkládaného vynálezu zvláště vhodné při léčení infekcí bakteriálního původu. Dávky závisí na požadovaném efektu a na trvání léčby. Lékař určí dávky, které budou nejvhodnější pro léčení konkrétního onemocnění v závislosti na věku, hmotnosti, stupni infekce a dalších faktorech, které jsou specifické pro pacienta, který se má léčit. Obecně se dávky pohybují mezi 1 g až 3 g aktivní látky podávané dvakrát nebo třikrát denně dospělému člověku orální cestou.

Následující příklad ilustruje kompozici podle předkládaného vynálezu:

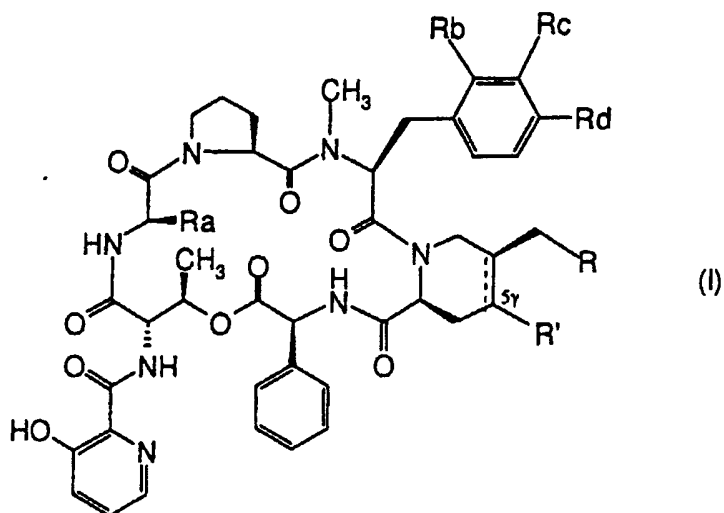
Příklad

Tablety obsahující dávku 250 mg aktivní látky na tabletu, které mají následující složení, se připraví pomocí obvyklých postupů:

- | | |
|--|--------|
| - 5δ-(1-morfolino)methyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I _E | 75 mg |
| | 175 mg |
| - pristinamycin II _B | 500 mg |
| - přísady: škrob, hydratovaná silika, dextrin, želatina, stearát hořečnatý: qs | |

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát streptograminu skupiny B obecného vzorce I



kde:

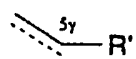
R je skupina vzorce $-NR_1R_2$ nebo $-SR_3$ kde:

R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou, alkenylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, fenylalkylová skupina, která je popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu nebo alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, alkyloxyskupinou nebo dialkylaminoskupinou, nasycená nebo nenasycená heterocyklylalkylová skupina obsahující 3 až 8 členů a obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom síry a atom kyslíku nebo dialkylaminoalkylová skupina, nebo alternativně

R_1 a R_2 tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tříčlennou až dvanáctičlennou, nasycenou, částečně nasy-

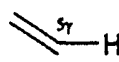
cenou nebo nenasycenou monocyklickou nebo polycyklickou heterocyklickou skupinu obsahující další heteroatom vybraný ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku a popřípadě substituovanou jednou nebo více hydroxylovými skupinami, alkylovými skupinami, fenylovými skupinami popřípadě substituovanými atomem halogenu, fenylalkylovými skupinami, fenylalkenylovými skupinami obsahujícími v alkenylové části 2 až 4 atomy uhlíku, hydroxyalkylovými skupinami, acylovými skupinami nebo alkyloxykarbonylovými skupinami, nebo heterocyklylovými skupinami nebo heterocyklylkarbonylovými skupinami, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená a obsahuje 4 až 6 členů, a obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, atom síry a atom dusíku,

R_3 je alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku nebo cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku substituovaná skupinou $-NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku nebo alkylová skupina nebo tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklickou skupinu, která je definovaná výše, nebo alternativně R_3 je tříčlenná až sedmičlenná, nasycená nebo nenasycená, monocyklická nebo polycyklická heterocyklylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina popřípadě obsahující další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou,



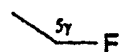
je nenasycený zbytek kruhu, který je nesubstituovaný v

poloze 5 γ :



nebo nasycený zbytek kruhu, který je substi-

tuovaný v poloze 5 γ atomem fluoru:



R_a je methylová skupina nebo ethylová skupina a

R_b , R_c a R_d mají definice uvedené níže:

- 1) Rb a Rc jsou atomy vodíku a Rd je atom vodíku nebo methylaminoskupina nebo dimethylaminoskupina,
- 2) Rb je atom vodíku, Rc je atom vodíku, atom chloru nebo atom bromu nebo je to alkenylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku a Rd je skupina $-NMe-R'''$, kde R''' je alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná fenylovou skupinou, cykloalkylmethylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, substituovaná benzylová skupina, která je substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu nebo hydroxylová skupina, alkylová skupina, alkyloxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, dále je to heterocyklylmethylová skupina nebo heterocyklylethylová skupina, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená a pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomů síry, atomu kyslíku a atomu dusíku, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, nasycenou nebo nenasycenou heterocyklylovou skupinou obsahující 4 až 6 členů, fenylovou skupinou, substituovanou fenylovou skupinou, jak je definováno výše v definici R_1 nebo benzylovou skupinou, nebo alternativně R''' je kyanomethylová skupina nebo karboxymethylová skupina, nebo skupina $-C(OR'e)_2$ nebo skupina $-CH_2C(OR'e)_2$, kde každá skupina Re je skupina $-OR'e$, $R'e$ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, benzylová skupina, fenylová skupina, tolylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina, kde heterocyklylová část je pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomů síry, atomu kyslíku a atomu dusíku nebo Re je alkylaminoskupina, alkylmethylaminoskupina, heterocyklylamino-

skupina nebo heterocyklylmethylaminoskupina, kde heterocyklylová část je nasycená a pětičlenná nebo šestičlenná a obsahuje 1 nebo 2 heteroatomy vybrané z atomu síry, atomu kyslíku a atomu dusíku, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo alkyloxykarbonylovou skupinou,

3) Rb je atom vodíku, Rd je skupina -NHCH_3 nebo skupina $\text{-N(CH}_3)_2$ a Rc je atom chloru nebo atom bromu nebo je to alkenylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, a to pokud Rd je skupina $\text{-N(CH}_3)_2$,

4) Rb a Rd jsou atomy vodíku a Rc je atom halogenu nebo alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxyskupina, trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo trihalogenmethylová skupina,

5) Rb a Rc jsou atomy vodíku a Rd je atom halogenu nebo ethylaminoskupina, diethylaminoskupina nebo methylethylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo trifluormethoxyskupina, alkylthioskupina, alkylsulfinylová skupina, alkylsulfonylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo trihalogenmethylová skupina,

6) Rb je atom vodíku a Rc je atom halogenu nebo alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxyskupina nebo trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina nebo alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku a Rd je halogen atom nebo aminoskupina, alkylaminoskupina nebo dialkylaminoskupina, alkyloxykupina nebo trifluormethoxyskupina, thioalkylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo trihalomethylová skupina,

7) Rc je atom vodíku a Rb a Rd jsou methylová skupina,

kdy se rozumí, že, pokud není uvedeno jinak, alkylové a acylové skupiny jsou přímé nebo rozvětvené a obsahují 1 až 4

atomy uhlíku a že alkenylové skupiny mají také přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahují 2 až 4 atomy uhlíku, a také jeho soli, pokud existují.

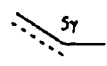
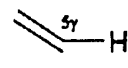
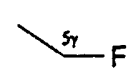
2. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kde

R je skupina $-NR_1R_2$ nebo $-SR_3$ kde:

R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku popřípadě substituovaná hydroxylovou skupinou, alkenylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, alkyloxyskupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, dialkylaminoskupina, fenylalkylová skupina, která je popřípadě substituovaná jedním nebo více atomy halogenu nebo alkylovou skupinou, hydroxyalkylovou skupinou, alkyloxyskupinou nebo dialkylaminoskupinou, nasycená nebo nenasycená heterocyklylalkylová skupina obsahující 3 až 8 členů obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom síry a atom kyslíku nebo dialkylaminoalkylová skupina, nebo alternativně

R_1 a R_2 tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tříčlennou až dvanáctičlennou, nasycenou, částečně nasycenou nebo nenasycenou monocyklickou nebo polycyklickou heterocyklickou skupinu popřípadě obsahující další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkylová skupina, fenyllová skupina popřípadě substituovaná atomem halogenu, fenylalkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, acylová skupina nebo alkyloxykarbonylová skupina, nebo heterocyklylová skupina nebo heterocyklylkarbonylová skupina, kde heterocyklylová část je nasycená nebo nenasycená, čtyřčlenná až šestičlenná a obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku,

R_3 je alkylová skupina obsahující 1 to 8 atomů uhlíku substituovaná skupinou $-NR_1R_2$, kde R_1 a R_2 , které mohou být stejné nebo různé, jsou alkylová skupina nebo tvoří, společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocyklickou skupinu, která je definovaná výše, nebo alternativně R_3 je tříčlenná až sedmičlenná, nasycená nebo nenasycená, monocyklická nebo polycyklická heterocyklylová skupina nebo heterocyklylmethylová skupina popřípadě obsahující další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu dusíku a popřípadě substituovaná alkylovou skupinou,

 R' je nenasycený zbytek kruhu, který je nesubstituovaný v poloze 5 γ :  H nebo nasycený zbytek kruhu, který je substituovaný v poloze 5 γ atomem fluoru:  F

R_a je ethylová skupina a

R_b , R_c a R_d mají definice uvedené níže:

- 1) R_b a R_c jsou atomy vodíku a R_d je methylaminoskupina nebo dimethylaminoskupina,
- 2) R_b je atom vodíku, R_c je atom vodíku nebo atom chloru a R_d je skupina $-NMe-R'''$, kde R''' je alkenylová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku nebo heterocyklylmethylová skupina nebo skupina $-COOR'e$, kde $R'e$ je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, fenylová skupina nebo tolylová skupina,
- 3) R_b je atom vodíku, R_d je skupina $-NHCH_3$ nebo skupina $-N-(CH_3)_2$ a R_c je atom chloru,

a také jeho soli, pokud existují.

3. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kterým je 5 δ -(1-morfolino)methyl-5 δ ,5 γ -dehydropristinamycin I_E.

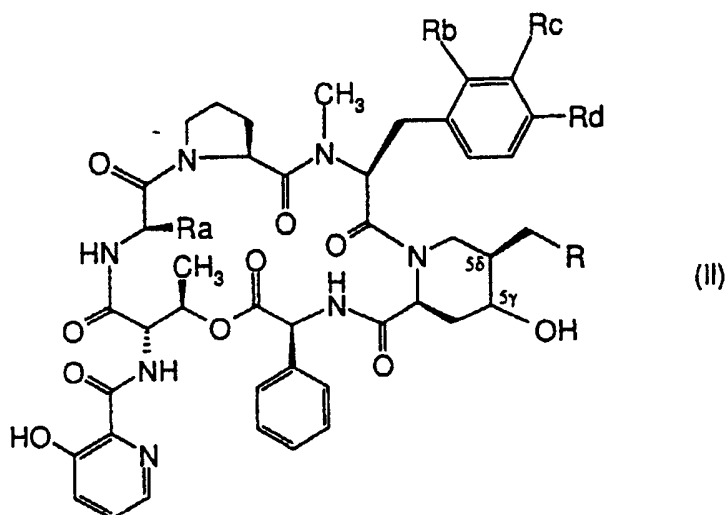
4. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kterým je 5δ-[N-methyl-N-2-(1,3-dioxolanyl)methyl]aminomethyl-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E.

5. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kterým je 5δ-morfolinomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E.

6. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kterým je 5δ-morfolinomethyl-4ζ-methylamino-4ζ-dedimethylamino-5δ,5γ-dehydro-4ε-chlorpristinamycin I_E.

7. Derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1, kterým je 5δ-[bis(2-methoxyethyl)aminomethyl]-5δ,5γ-dehydropristinamycin I_E.

8. Způsob přípravy derivátu streptograminu podle nároku 1, vyznačující se tím, že se fluorační činidlo reaguje s derivátem synergistinu skupiny B obecného vzorce II:

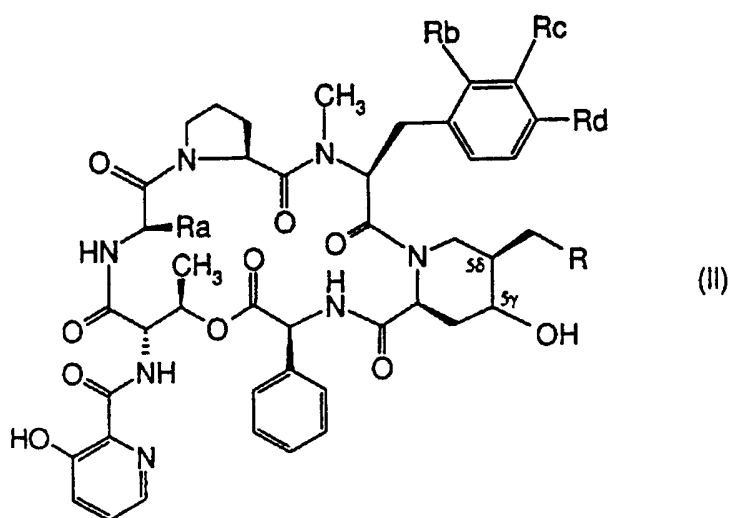


kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány podle nároku 1, potom se fluorovaný derivát nebo derivát, který je nenasycený v poloze 5γ,5δ izoluje, a, pokud je to vhodné, získaný derivát streptograminu se převede na sůl.

9. Způsob podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se izolace fluorovaného derivátu a derivátu, který je nenasycený v poloze 5 γ ,5 δ provede pomocí chromatografie nebo krystalizace.

10. Způsob přípravy derivátu streptograminu podle nároku 1,

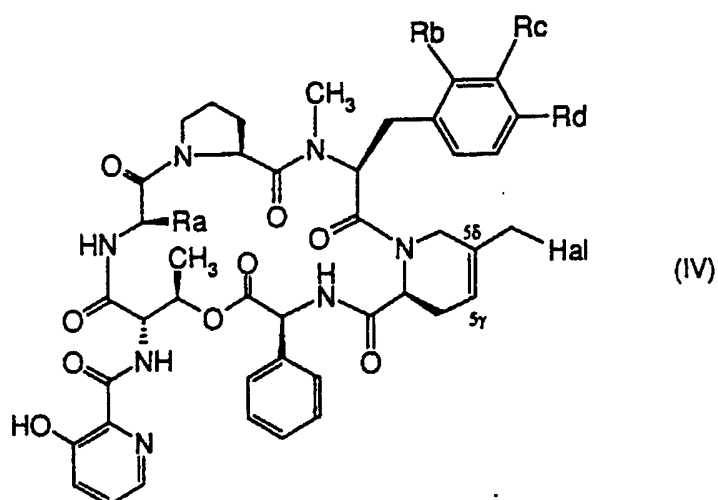
kde symbol $\text{---}5\gamma\text{---R}'$ je $\text{---}5\gamma\text{---H}$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reaguje thionylhalogenid, v přítomnosti dusíkaté báze, s derivátem synergistinu skupiny B obecného vzorce II:



kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou stejné, jako bylo definováno v nároku 1, a, pokud je to vhodné, získaný derivát streptograminu se potom převede na sůl.

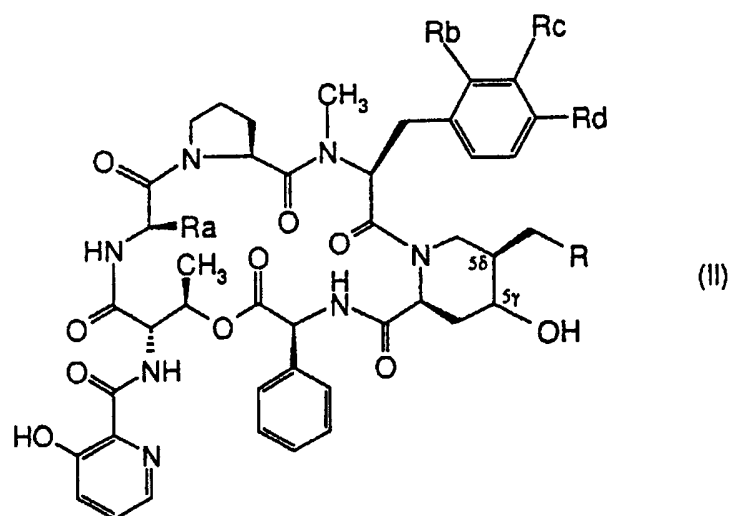
11. Způsob přípravy derivátu streptograminu podle nároku 1,

kde symbol $\text{---}5\gamma\text{---R}'$ je $\text{---}5\gamma\text{---H}$, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reaguje amine HNR_1R_2 nebo thiol H-R_3 s halogenovaným derivátem streptograminu obecného vzorce IV:



kde Ra, Rb, Rc a Rd jsou stejné, jako bylo definováno v nároku 1 a Hal je atom halogenu, a, pokud je to vhodné, získaný derivát streptograminu se převede na sůl.

12. Derivát streptograminu obecného vzorce II:

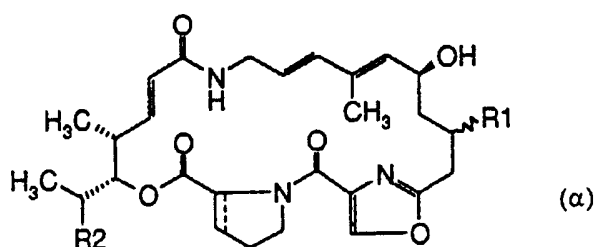


kde R, Ra, Rb, Rc a Rd jsou definovány podle nároku 1.

13. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje nejméně jeden derivát streptograminu skupiny B podle nároku 1 v čisté formě nebo ve formě kombinace s nejméně jedním derivátem streptograminu skupiny A, pokud je to vhodné ve formě soli, a/nebo ve formě kombinace s jedním

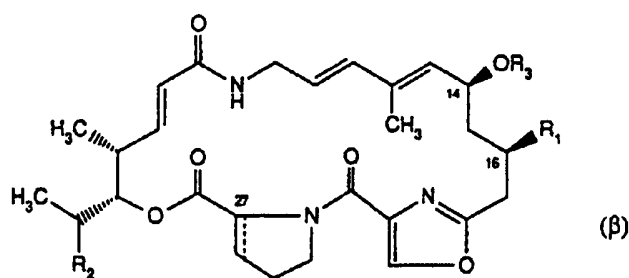
nebo více kompatibilními a farmaceuticky přijatelnými ředidly nebo adjuvanty.

14. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že derivát streptograminu skupiny A je vybrán ze skupiny, kterou tvoří pristinamycin IIA, pristinamycin IIB, pristinamycin IIC, pristinamycin IID, pristinamycin IIE, pristinamycin IIF a pristinamycin IIG nebo ze známých polosyntetických derivátů nebo z derivátů obecného vzorce α :



kde R_1 je skupina $-NR'R''$, kde R' je atom vodíku nebo methylová skupina, a R'' je atom vodíku nebo alkylová skupina, cykloalkylová skupina, allylová skupina, propargylová skupina, benzylová skupina nebo skupina $-OR'''$, R''' je atom vodíku nebo alkylová skupina, cykloalkylová skupina, allylová skupina, propargylová skupina nebo benzylová skupina, nebo skupina $-NR_3R_4$, R_3 a R_4 jsou methylová skupina nebo tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, nasycenou nebo nenasyčenou, čtyřčlennou nebo pětičlennou heterocyklickou skupinu, která může také obsahovat další heteroatom vybraný z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, R_2 je atom vodíku nebo methylová skupina nebo ethylová skupina a vazba $---$ je jednoduchá vazba nebo dvojná vazba

nebo alternativně z polosyntetických derivátů obecného vzorce β :



kde R_1 je atom halogenu nebo azidoskupina nebo thiokyanato-
 skupina, R_2 je atom vodíku nebo methylová skupina nebo ethylová
 skupina, R_3 je atom vodíku nebo alifatická, cykloalifatická,
 aromatická, arylalifatická, heterocyklická nebo heterocyklyl-
 alifatická esterová skupina, která může být substituovaná a
 vazba --- je jednoduchá vazba se stereochemií 27R nebo dvojná
 vazba a jeho solí, pokud existují a zvláště ze sloučenin
 obecného vzorce β , kde esterová skupina R_3 může být vybraná ze
 skupiny, kterou tvoří: skupiny $R'_3\text{-CO-}$, kde R'_3 je fenylová
 skupina nebo fenylalkylová skupina, která je nesubstituovaná
 nebo substituovaná na fenylové části jednou nebo více
 skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina,
 popřípadě nesoucí skupinu $\text{NR}''\text{R}'''$, kde R'' a R''' , které
 mohou být stejné nebo různé, jsou atomy vodíku nebo alkylové
 skupiny, které mohou tvořit, společně s atomem dusíku, ke
 kterému jsou vázány, nasycenou nebo nenasycenou, tříčlennou až
 osmičlennou heterocyklylovou skupinu, popřípadě obsahující
 další heteroatom vybraný z atomu kyslíku, atomu síry a atomu
 dusíku, přičemž je možné, aby tento heterocyklus byl samotný
 substituovaný jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny,
 kterou tvoří nasycená nebo nenasycená, tříčlenná až osmičlenná
 alkylová skupina, hydroxyalkylová skupina, alkyloxyalkylová
 skupina, alkyloxykarbonylalkylová skupina, arylová skupina,
 heterocyklylová skupina nebo heterocyklylalkylová skupina nebo
 skupina $\text{-CH}_2\text{-CO-NR}''\text{R}'''$, nebo alternativně R'' a/nebo R'''
 může být nasycená nebo nenasycená tříčlenná až osmičlenná hy-
 droxyalkylová skupina, fenylová skupina nebo heterocyklylalky-

lová skupina, skupina $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, kde $\text{NR}''\text{R}'''$ je definovaná výše, nebo alkylová skupina nebo acylová skupina substituovaná skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše, nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina a fenylylalkylová skupina, které jsou substituované na fenylové skupině jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, která může být substituovaná alkyloxy skupinou nebo alkylthioskupinou, která samotná popřípadě nese karboxylovou skupinu nebo skupinu $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše, nebo je vybraná ze skupiny, kterou tvoří acyloxyskupina, která může být substituovaná skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ definovanou výše, nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina a cykloalkylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří karboxylová skupina nebo karboxyalkyldisulfanylová skupina nebo skupina $\text{NR}''\text{R}'''$, skupina $-\text{CH}_2-\text{NR}''\text{R}'''$, skupina $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, nebo alkyloxykarbonylová skupina, alkyloxyskupina nebo alkyldisulfanylová skupina, které jsou popřípadě substituované skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$ nebo skupinou $-\text{CO}-\text{NR}''\text{R}'''$, kde $\text{NR}''\text{R}'''$ je definovaná výše, nebo alternativně R'_3 může být vybraná ze skupiny, kterou tvoří nasycená nebo nenasycená, tříčlenná až osmičlenná heterocyklylová skupina, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou nebo acylovou skupinou, které jsou samotné popřípadě substituované skupinou $\text{NR}''\text{R}'''$.

15. Kombinace derivátu streptograminu skupiny B podle nároku 1 s nejméně jedním derivátem streptograminu skupiny A, který je definovaný podle nároku 14.

16. Kombinace podle nároku 15 s (16R)-16-deoxo-16-fluorpristinamycinem II_B.