



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 823 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 498/18
A 61 K 31/495

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 338 286 5	(22)	01.03.90	(44)	23.01.92
(31)	776/89-8 454,325	(32)	02.03.89 21.12.89	(33)	CH US
(71)	siehe (73)				
(72)	Kump, Wilhelm, Dr., AT; Borel, Christian, Dr., CH; Chen, Jen, Dr., CN; Veenstra, Siem J., Dr., NL				
(73)	CIBA-GEIGY AG, Basel, CH				
(74)	Hübner, Neumann, Radwer, Rechtsanwalt und Patentanwälte, Frankfurter Allee 286, O - 1130 Berlin, DE				

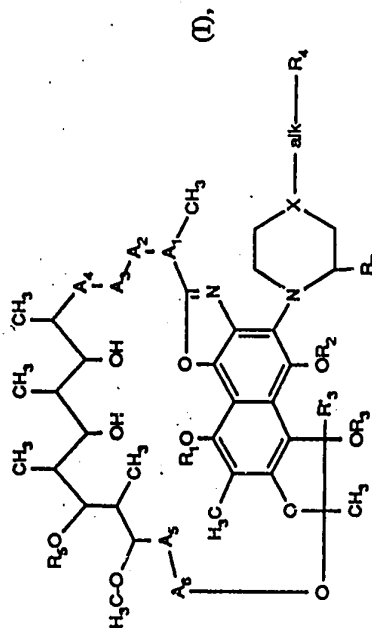
(54) Neue Acyl-Derivate von Rifamycin, ihre Herstellung und Verwendung

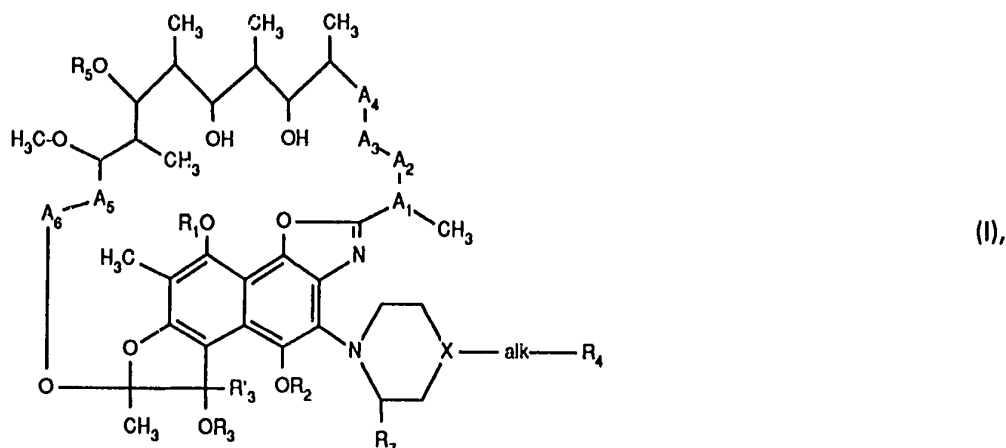
(55) Acyl-Derivate von Rifamycinen; Arzneimittelwirkstoff;
Verfahren; Herstellung; Verwendung pharmazeutisches
Präparat

(57) Gegenstand der Erfindung sind neue Acyl-Derivate von
Rifamycinen der Formel und ihre Salze, worin die
Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$
jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$
und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen

bedeuten, X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$

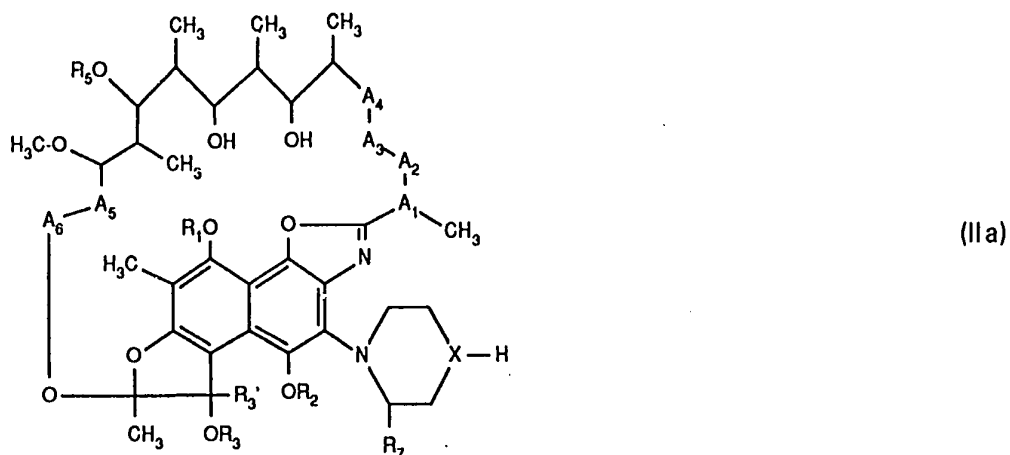
steht und R_6 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet; alk einen
aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_1
Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 Acyl bedeutet und R_3
und R_3' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R_3
Wasserstoff oder Acyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4
Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff
oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet;
die als Arzneimittelwirkstoffe verwendet werden können,
ihre Herstellung und Verwendung sowie pharmazeutische
Präparate und ihre Herstellung. Formel (I)



Patentansprüche:**1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel**

und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$ und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen bedeuten; X für $\geq C(R_6)-$ oder $\geq N-$ steht und R_6 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet; alk einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_1 Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 Acyl bedeutet und R_3 und R_3' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff oder Acyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin X für $\geq N-$ steht, eine Verbindung der Formel

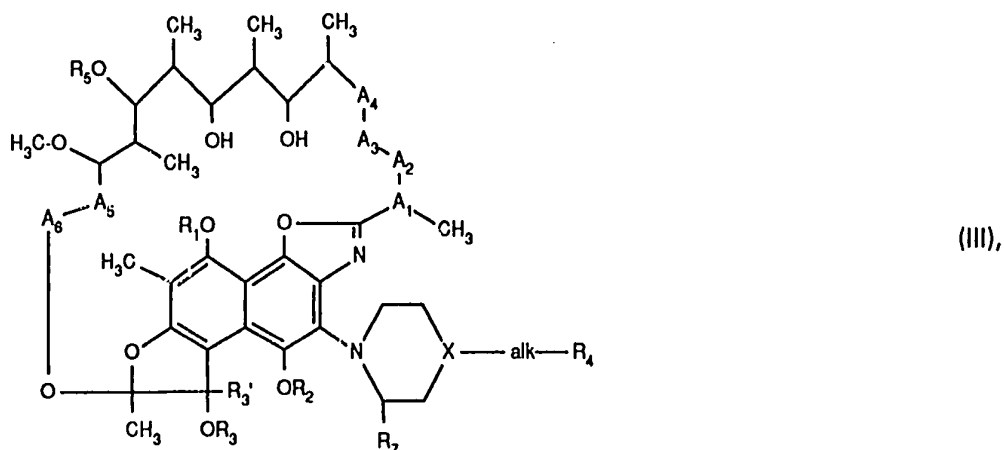


oder ein Salz davon, worin X für $\geq N-$ steht, mit einer Verbindung der Formel



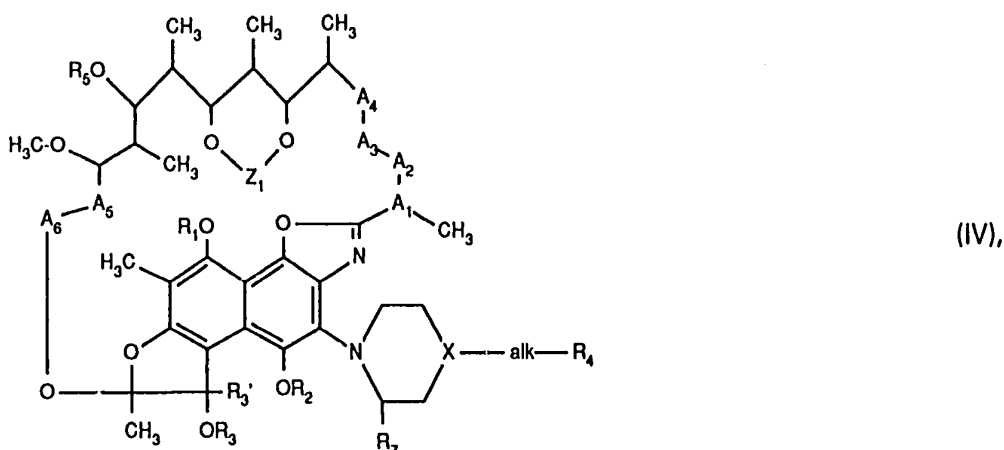
umsetzt, worin Z reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, oder

b) eine Verbindung der Formel



worin mindestens einer der Reste R_1 , R_2 und/oder R_3 Wasserstoff bedeutet, acyliert, oder

c) eine Verbindung der Formel



worin Z_1 Alkyliden oder Cycloalkyliden bedeutet, hydrolysiert, und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I oder ein Salz davon in eine andere erfindungsgemäße Verbindung oder ein Salz davon überführt, eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt und, wenn erwünscht, ein verfahrensgemäß erhältliches Gemisch von Isomeren auftrennt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$ und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen bedeuten; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_1 Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 und R_3 unabhängig voneinander Acyl bedeuten; R_3' Wasserstoff bedeutet; R_4 Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff bedeutet.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen bedeutet; R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiazaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder di-substituiertes Aminocarbonyl,

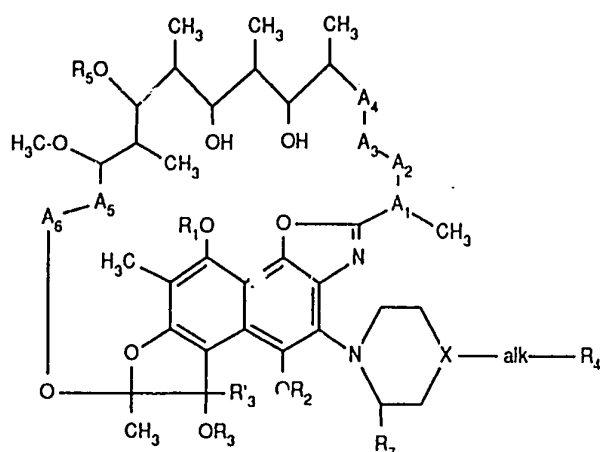
- C₁-C₇-Alkansulfonyl, Halogen-C₁-C₇-alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkansulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet; R₂ C₂-C₈-Alkanoyl, Halogen-C₂-C₈-alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₂-C₈-alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₇-Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C₁-C₇-Alkansulfonyl, Halogen-C₁-C₇-alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkansulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet, R₃ und R₃' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R₃ Wasserstoff oder C₂-C₈-Alkanoyl, Halogen-C₂-C₈-alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₂-C₈-alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₇-Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C₁-C₇-Alkansulfonyl, Halogen-C₁-C₇-alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkansulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet und R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₈-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
4. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄-, -A₅-A₆- und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, C₃-C₇-Alkenylen oder C₃-C₇-Alkinylen bedeutet; R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander C₂-C₈-Alkanoyl, Halogen-C₂-C₈-alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₂-C₈-alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C₁-C₇-Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C₁-C₇-Alkansulfonyl, Halogen-C₁-C₇-alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl-C₁-C₇-alkansulfonyl, C₃-C₇-Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeuten und R₁ zusätzlich sowie R₃' und R₇ Wasserstoff bedeuten, R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₈-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄-, -A₅-A₆- und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, C₃-C₇-Alkenylen oder C₃-C₇-Alkinylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, C₃-C₄-Alkenylen oder C₃-C₄-Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R₁ C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl-C₂-C₆-alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten; R₂ C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl-C₂-C₆-alkanoyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet; R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R₃ Wasserstoff, C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl-C₂-C₆-alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₇-Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₈-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄-, -A₅-A₆- und R₅ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, C₃-C₇-Alkenylen oder C₃-C₇-Alkinylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, C₃-C₄-Alkenylen oder C₃-C₄-Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R₁, R₂

und R₃ unabhängig voneinander C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Phenyl-C₂-C₆-alkanoyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl, wie C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Phenyl-C₁-C₄-alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten und R₁ zusätzlich sowie R₃ und R₇ Wasserstoff bedeuten; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄-, -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, C₃-C₇-Alkenylen oder C₃-C₇-Alkinylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, C₃-C₄-Alkenylen oder C₃-C₄-Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten, R₁ zusätzlich sowie R₃' und R₇ Wasserstoff bedeuten; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R₅ Acetyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄-, -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, bedeutet; R₁ C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, bedeutet; R₂ C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzoylsulfonyl bedeutet, R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R₃ Wasserstoff, C₂-C₈-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet, R₅ Acetyl ist; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen oder 2-Methyl-1,3-propylen, oder C₃-C₅-Alkenylen, wie 1,4-But-2-enylen, bedeutet, wobei die Doppelbindung in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert ist; R₁ Wasserstoff oder verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, wie Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluol-sulfonyl, bedeutet; R₃ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonyl, bedeutet; R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wie 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Biphenyl oder 2-Naphthyl, bedeutet; R₅ Acetyl ist; R₇ Wasserstoff ist.
10. Verfahren gemäß Anspruch von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen, 2-Methyl-1,3-propylen oder 3-Methyl-1,4-butylen, bedeutet; R₁ Wasserstoff oder verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C₁-C₄-Alkyl-sulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet; R₃ Wasserstoff, C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet und

- R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder -hexyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes Phenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R_5 Acetyl ist; R_7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; in erster Linie jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, bedeutet; R_3 C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; R_5 Acetyl ist und einerseits alk C_1 - C_4 -Alkyl, in erster Linie 2-Methyl-1,3-propyl, bedeutet und R_4 Wasserstoff bedeutet oder andererseits alk Methyl ist und R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_7 jeweils Wasserstoff ist.
 12. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 und R_3 jeweils C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R_3' Wasserstoff ist; oder R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet, R_3 Wasserstoff oder C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet und R_3' Wasserstoff ist oder R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, ist.
 13. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 und R_3 jeweils C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R_3' Wasserstoff ist; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl, ist.
 14. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl, wie Methyl ist.
 15. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' jeweils Wasserstoff sind; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.
 16. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' jeweils Wasserstoff sind; R_4 2,4,6-Tri- C_1 - C_4 -alkylphenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.
 17. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C_1 - C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3 - C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2 - C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R_3 Wasserstoff oder C_2 - C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1 - C_4 -alkylphenyl- C_1 - C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl ist.

18. Verbindungen gemäß Anspruch 1 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_5 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkylphenyl- C_1-C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl ist.
19. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C_1-C_4 -Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_5 -Alkanoyl, in erster Linie Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R_3 C_2-C_5 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkylphenyl- C_1-C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.
20. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-propionyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder eines Salzes davon.
21. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 16,17,18,19-Tetrahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder eines Salzes davon.
22. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder eines Salzes davon.
23. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin oder eines Salzes davon.
24. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder eines Salzes davon.
25. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.
26. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 24 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man den Wirkstoff mit geeigneten Hilfs- und Zusatzstoffen zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet.
27. Verbindungen der Formel



(I),

und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$ und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen bedeuten; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet; alk einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_1 Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 Acyl bedeutet; und R_3 und

- R_3' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff oder Acyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet.
28. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$ und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen bedeuten; X für $\geq C(R_6)-$ oder $\geq N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; F_1 Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 und R_3 unabhängig voneinander Acyl bedeuten; R_3' Wasserstoff bedeutet; R_4 Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff bedeutet.
29. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\geq C(R_6)-$ oder $\geq N-$ steht und R_6 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen bedeutet; R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet; R_2 C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet; R_3 und R_3' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff oder C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
30. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\geq C(R_6)-$ oder $\geq N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen bedeutet; R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder disubstituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeuten und R_1 zusätzlich sowie R_3' und R_7 Wasserstoff bedeuten; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
31. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\geq C(R_6)-$ oder $\geq N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen, insbesondere C_1-C_4 -Alkylen, C_3-C_4 -Alkenylen oder C_3-C_4 -Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen hin höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind, R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere

- C_2-C_8 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten; R_2 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_6 -alkanoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff, C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_6 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
32. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_5 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen, insbesondere C_1-C_4 -Alkylen, C_3-C_4 -Alkenylen oder C_3-C_4 -Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_6 -alkanoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten und R_1 zusätzlich sowie R_3 und R_7 Wasserstoff bedeuten; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
33. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkylen, C_3-C_7 -Alkenylen oder C_3-C_7 -Alkinylen, insbesondere C_1-C_4 -Alkylen, C_3-C_4 -Alkenylen oder C_3-C_4 -Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten, R_1 zusätzlich sowie R_3' und R_7 Wasserstoff bedeuten; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R_5 Acetyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_6 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
34. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkylen, insbesondere C_1-C_4 -Alkylen, bedeutet; R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, bedeutet; R_2 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet, R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff, C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_6 -Alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet, R_5 Acetyl ist; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_6 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.
35. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_4 -Alkylen, wie Methylen oder 2-Methyl-1,3-propylen, oder C_3-C_6 -Alkenylen, wie 1.4-But-2-enylen, bedeutet, wobei die Doppelbindung in höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert ist; R_1 Wasserstoff oder verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, wie Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes

- Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluol-sulfonyl, bedeutet, R_3 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wie 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Biphenyl oder 2-Naphthyl, bedeutet; R_5 Acetyl ist; R_7 Wasserstoff ist.
36. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; X für $>C(R_6)-$ oder $>N-$ steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl-, 2-Methyl-1,3-propylen oder 3-Methyl-1,4-butylen, bedeutet; R_1 Wasserstoff oder verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C_1-C_4 -Alkylsulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet; R_3 Wasserstoff, C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C_1-C_4 -Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder -hexyl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiertes Phenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R_5 Acetyl ist; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, bedeutet.
37. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ die angegebenen Bedeutungen haben; in erster Linie jeweils Ethylen bedeuten; X für $>N-$ steht; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, bedeutet; R_3 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; R_5 Acetyl ist und einerseits alk C_1-C_4 -Alkyl, in erster Linie 2-Methyl-1,3-propylen, bedeutet und R_4 Wasserstoff bedeutet oder andererseits alk Methyl ist und R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_7 jeweils Wasserstoff ist.
38. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für $>N-$ steht; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 und R_3 jeweils C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R_3' Wasserstoff ist; oder R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet, R_3 Wasserstoff oder C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet und R_3' Wasserstoff ist oder R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, ist.
39. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für $>N-$ steht; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 und R_3 jeweils C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R_3' Wasserstoff ist; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, ist.
40. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für $>N-$ steht; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl, wie Methyl, ist.
41. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für $>N-$ steht; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' jeweils Wasserstoff sind; R_5 Acetyl ist; alk- R_4 Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.

42. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C_1-C_4 -Alkylen, insbesondere Methylen, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3 und R_3' jeweils Wasserstoff sind; R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkylphenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.
43. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C_1-C_4 -Alkylen, insbesondere Methylen, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl ist; R_3 Wasserstoff oder C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkylphenyl- C_1-C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl ist.
44. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C_1-C_4 -Alkylen, insbesondere Methylen, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl ist.
45. Verbindungen gemäß Anspruch 27 der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C_1-C_4 -Alkylen, insbesondere Methylen, bedeutet; R_1 verzweigtes C_3-C_6 -Alkanoyl, in erster Linie Pivaloyl, bedeutet; R_2 C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R_3 C_2-C_6 -Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R_3' Wasserstoff ist; alk- R_4 2,4,6-Tri- C_1-C_4 -alkylphenyl- C_1-C_4 -alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R_5 Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff ist.
46. 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-propionyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder ein Salz davon nach Anspruch 27.
47. 16,17,18,19-Tetrahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder ein Salz davon nach Anspruch 27.
48. 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder ein Salz davon nach Anspruch 27.
49. 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin oder ein Salz davon nach Anspruch 27.
50. 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin oder ein Salz davon nach Anspruch 27.
51. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 50 in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes.
52. Verbindung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 51 zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.
53. Pharmazeutische Präparate enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 50 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon mit geeigneten Hilfs- und Zusatzstoffen.
54. Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 27 bis 51 zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Behandlung von Hypolipidaemie und Arteriosklerose.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf neue Acyl-Derivate von Rifamycinen, ihre Herstellung und Verwendung sowie pharmazeutische Präparate, enthaltend diese Verbindungen und deren Herstellung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Veröffentlichungen, die der vorliegenden Erfindung als Stand der Technik zugrunde liegen, sind zur Zeit nicht bekannt.

Aryl R_4 leitet sich z. B. von einem mono- oder polycyclischen, wie bicyclischen, C-Ringsystem ab, das mindestens einen aromatischen Ring aufweist, wie Phenyl, Biphenyl, wie 2-, 3- oder insbesondere 4-Biphenyl, oder Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, und unsubstituiert oder substituiert ist, z. B. ein- oder mehrfach, wie zwei- oder dreifach, beispielsweise durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, (C_1-C_7) -Alkyl, (C_1-C_7) -Alkoxy, Hydroxy, (C_2-C_8) -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, in erster Linie die folgenden Bedeutungen:

Alkyl bedeutet insbesondere C_1-C_7 -Alkyl und ist z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl und umfaßt ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste. Bevorzugt ist C_1-C_4 -Alkyl.

Cycloalkyl bedeutet insbesondere C_3-C_7 -Cycloalkyl und bedeutet z. B. Cyclopropyl-, -butyl-, -pentyl-, -hexyl oder -heptyl. Bevorzugt ist Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Alkylene bedeutet insbesondere C_1-C_7 -Alkylene und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet z. B. Methylen, Ethylen, Propylen und Butylen sowie 1,2-Propylen, 2-Methyl-1,3-propylen oder 2,2-Dimethyl-1,3-propylen. Bevorzugt ist C_1-C_4 -Alkylene, in erster Linie Methylen.

Alkenylene bedeutet insbesondere C_3-C_7 -Alkenylene und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet z. B. 1,3-Prop-2-enylen, 1,4-But-2-, 1,5-But-3-enylen, 1,3-But-2-enylen, 2,4-But-3-enylen, 1,5-Pent-2-, -3-, -4-enylen, ferner entsprechende Hexenylene- und Heptenylene. Bevorzugt ist C_3-C_6 -Alkenylene.

Alkinylen bedeutet insbesondere C_3-C_7 -Alkinylen und ist geradkettig oder verzweigt und bedeutet z. B. 1,3-Prop-2-inylen, 1,4-But-2-, 1,5-But-3-inylen, 1,5-Pent-2-, -3- und -5-inylen, ferner entsprechende Hexinylen- und Heptinylenreste. Bevorzugt ist C_3-C_6 -Alkinylen.

Alkanoyl bedeutet insbesondere C_2-C_8 -Alkanoyl und ist z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl. Bevorzugt, insbesondere für R_1 , ist verzweigtes C_2-C_6 -Alkanoyl, in erster Linie Pivaloyl, während insbesondere für R_2 und R_3 C_2-C_6 -Alkanoyl, in erster Linie Acetyl oder Propionyl, steht.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor und Brom, ferner Iod.

Alkoxy bedeutet insbesondere C_1-C_7 -Alkoxy und ist z. B. Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy und tert.-Butyloxy. Bevorzugt ist C_1-C_4 -Alkoxy.

In Alkoxy-carbonyl hat Alkoxy die vorstehend angegebenen Bedeutungen.

Von Derivaten, die sich beispielsweise von Rifamycin SV ableiten, ist bekannt, daß sie ausgeprägte antibiotische Eigenschaften besitzen und beispielsweise zur Behandlung von Tuberkulose eingesetzt werden können. Um so bedeutender ist die experimentell verifizierte Feststellung, daß die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze in den üblichen pharmakologischen Testmodellen keine entsprechende antibiotische Aktivität zeigen.

Überraschenderweise dagegen besitzen sie jedoch eine signifikante lipidsenkende Wirkung, die in Tierversuchen, vorzugsweise an Säugetieren, z. B. an Ratten, nachgewiesen werden kann. So kann die Senkung von „very low density“- „low-density“- bzw. „high density“-Lipoproteinen (VLDL, LDL bzw. HDL) im Serum in zwei Testanordnungen, und zwar in genetisch hypercholesterolemischen männlichen Ratten (Anordnung A) und normolipämischen Ratten beiden Geschlechts (Anordnung B) gezeigt werden.

Albino-Ratten (Sprague Dawley Abkömmlinge des Stammes „if:RAL“) mit einem Körpergewicht von 180–240 g, die freien Zugang zu Standard-Rattenfutter und Trinkwasser haben, werden verwendet. Die Testverbindung wird in einer verstärkten Maisstärkelösung (3% wäßrige Maisstärke mit 0,33% Tween 80 und 5% Polyethylenglykollösung mit einem mittleren Molekulargewicht von 400) oral an Gruppen von 6 Ratten täglich während 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Tiere werden zwei Stunden nach der letzten Gabe getötet. Während 16 Stunden vor ihrem Tod erhalten die Tiere keine Nahrung mehr. Das Blut wird in einer 0,05%igen wäßrigen Ethylendiamintetraessigsäure-Lösung gesammelt. Nach Zentrifugation bis zur Sedimentierung der Blutzellen werden der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden enzymatisch mit Hilfe der z. B. von Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA) gelieferten Testsysteme analysiert. Zur HDL-Cholesterin-Bestimmung wird eine Lösung von Heparin und Manganchlorid (Endkonzentration = 1,3 g/l bzw. 46 mMol) zu 0,5 ml EDTA-Plasma gegeben. Das gebildete Präzipitat wird durch Zentrifugation sedimentiert, und die Cholesterin-Konzentration des Überstandes wird wie für das totale Cholesterin enzymatisch analysiert. Der Unterschied zwischen diesem Wert und dem Cholesterin-Wert, der von einem Aliquot des Gesamtserums direkt bestimmt wird, ist gemäß Warnick, G. R. et al., J. Lipid Res. 19; 65–76 (1978), äquivalent dem VLDL- und LDL-Cholesterin.

Die Prüfung auf antibiotische Wirkung erfolgt z. B. einerseits in vitro durch die Bestimmung der mittleren effektiven Konzentration EC_{50} für die Hemmung der RNA-Polymerase von Escherichia coli sowie der minimalen Hemmkonzentration MIC („minimum inhibitory concentration“) im konventionellen Plattentest, andererseits in vivo an infizierten Mäusen und Ratten durch die Bestimmung von ED_{50} (effektive Dosis, die für 50% der Versuchstiere lebenserhaltend ist). Als Mikroorganismen werden für den vorliegenden Zweck insbesondere Mycobacterium tuberculosis TB H₃₇Rv und Staphylococcus aureus verwendet. Bei Verbindungen mit lipidsenkender Indikation wird eine antibiotische Wirksamkeit als nachteilig erachtet, da sie, insbesondere bei langfristiger Verabreichung, zur Bildung von gegen Antibiotika resistenten Stämmen von Mikroorganismen führen kann. In den oben beschriebenen Testmethoden wiesen die erfindungsgemäßen Verbindungen bei wiederholter Verabreichung im Dosisbereich von etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg/Tag eine signifikante hypolipidämische Wirksamkeit auf; dagegen sind sie in den oben erwähnten Tests frei von nennenswerter antibiotischer Aktivität.

So kann z. B. gezeigt werden, daß, je nach Versuchsanordnung, die minimale effektive Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen bei einmaliger Verabreichung bei etwa 0,1 bis etwa 10 mg/kg liegt, und durch eine wiederholte Verabreichung von täglich 30 mg/kg eine 50–70%ige Senkung des totalen Cholesterins erreicht werden kann. Dabei haben die Verbindungen praktisch keine antibiotische Wirksamkeit; eine EC_{50} für die Inhibition der RNA-Polymerase wird mit 100 µg/ml noch nicht erreicht, und die MIC für verschiedene pathogene Stämme von Staphylococcus aureus liegt über 130 µg/ml. Solche Werte sind etwa 1000fach höher als Konzentrationen, die für einen entsprechenden Effekt normalerweise erforderlich sind. Auch in vivo unter Verwendung von mit Staphylococcus aureus infizierten Mäusen erweist sich die Verbindung bei einer Einzeldosis von 200 mg/kg als antibiotisch unwirksam.

Dank ihrer LDL-senkenden Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen z.B. als Hypolipidämika zur Behandlung von Hyperlipidämien, hauptsächlich der Typen IIa und IIb, und Arteriosklerose, z.B. bei Vorliegen von Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor, verwendet werden. Weiterhin erweisen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen in hohem Maße als stabil. Dementsprechend können die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze z.B. als Pharmazeutika, beispielsweise als Hypolipidämika zur Behandlung von Hyperlipidämien, hauptsächlich der Typen IIa und IIb, und von Arteriosklerose bei Vorliegen von Hyperlipoproteinämie als Risikofaktor, verwendet werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Hypolipidämika und Antiartherosklerotika, und zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung. Dabei ist auch die gewerbsmäßige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen oder Vinylen oder die Elemente $-A_1-A_2-$ und $-A_3-A_4-$ jeweils Ethylen und $-A_5-A_6-$ Vinylen bedeuten;

X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff ist; alk einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest bedeutet; R_1 Wasserstoff oder Acyl bedeutet; R_2 und R_3 unabhängig voneinander Acyl bedeuten; R_3' Wasserstoff bedeutet; R_4 Wasserstoff, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet; R_5 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet; R_7 Wasserstoff bedeutet.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet;

alk C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Alkenyl oder C_3-C_7 -Alkynyl bedeutet; R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder di-substituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet; R_2 C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder di-substituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet, R_3 und R_3' für eine gemeinsame Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff oder C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder di-substituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die

angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Alkenyl

oder C_3-C_7 -Alkynyl bedeutet; R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_2-C_8 -Alkanoyl, Halogen- C_2-C_8 -alkanoyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, Naphthoyl, 5- oder 6gliedriges monocyclisches Monoaza-, Monooxa- oder Monothiaaroyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes oder durch C_1-C_7 -Alkyl mono- oder di-substituiertes Aminocarbonyl, C_1-C_7 -Alkansulfonyl, Halogen- C_1-C_7 -alkansulfonyl, Phenyl- oder Naphthyl- C_1-C_7 -alkansulfonyl, C_3-C_7 -Cycloalkansulfonyl oder Benzol- oder Naphthylsulfonyl bedeuten und R_1 zusätzlich sowie R_3' und R_7 Wasserstoff bedeuten; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die

angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Alkenyl

oder C_3-C_7 -Alkynyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_4 -Alkenyl oder C_3-C_4 -Alkynyl, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R_1 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_8 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet; R_2 C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_8 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet; R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R_3 Wasserstoff, C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_8 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R_3' Wasserstoff ist; R_4 Wasserstoff, C_1-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R_7 Wasserstoff oder C_1-C_7 -Alkyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C_1-C_7 -Alkyl, C_1-C_7 -Alkoxy, Hydroxy, C_2-C_8 -Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$, $-A_5-A_6-$ und R_6 die

angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R_6 Wasserstoff ist; alk C_1-C_7 -Alkyl, C_3-C_7 -Alkenyl

oder C_3-C_7 -Alkynyl, insbesondere C_1-C_4 -Alkyl, C_3-C_4 -Alkenyl oder C_3-C_4 -Alkynyl, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α -Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander C_2-C_8 -Alkanoyl, insbesondere C_2-C_8 -Alkanoyl, Phenyl- C_2-C_8 -alkanoyl, Benzoyl, C_1-C_7 -Alkoxy-carbonyl, wie C_1-C_4 -Alkoxy-carbonyl, Phenyl- C_1-C_4 -alkoxy-carbonyl, C_1-C_4 -Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten und R_1 zusätzlich sowie R_3 und R_7 Wasserstoff bedeuten; R_4 Wasserstoff, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; wobei die jeweiligen aromatischen

Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₇-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, C₃-C₇-Alkenylen oder C₃-C₇-Alkinylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, C₃-C₄-Alkenylen oder C₃-C₄-Alkinylen, bedeutet, wobei die Mehrfachbindungen in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert sind; R₁, R₂ und R₃ unabhängig voneinander C₂-C₆-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeuten, R₁ zusätzlich sowie R₃' und R₇ Wasserstoff bedeuten; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet; R₅ Acetyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₇-Alkylen, insbesondere C₁-C₄-Alkylen, bedeutet; R₁ C₂-C₆-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet, R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen oder R₃ Wasserstoff, C₂-C₆-Alkanoyl, insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, Benzoyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl oder Benzolsulfonyl bedeutet und R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl bedeutet, R₅ Acetyl ist; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl ist; wobei die jeweiligen aromatischen Reste unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sind durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, C₂-C₆-Alkanoyloxy, Trifluormethyl und Nitro.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen oder 2-Methyl-1,3-propylen, oder C₃-C₆-Alkenylen, wie 1,4-But-2-enylen, bedeutet, wobei die Doppelbindung in höherer als der α-Stellung zum Piperazinstickstoff lokalisiert ist; R₁ Wasserstoff oder verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, wie Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluol-sulfonyl, bedeutet, R₃ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Ethoxy-carbonyl, C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, oder gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Benzolsulfonyl, wie p-Bromphenyl- oder p-Toluol-sulfonyl, bedeutet; R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, wie Cyclohexyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl, wie 2,4,6-Trimethylphenyl, 4-Biphenyl oder 2-Naphthyl, bedeutet; R₅ Acetyl ist; R₇ Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; X für $\text{>C(R}_6\text{)-}$ oder >N- steht und R₆ Wasserstoff ist; alk C₁-C₄-Alkylen, wie Methylen, 2-Methyl-1,3-propylen oder 3-Methyl-1,4-butylen, bedeutet; R₁ Wasserstoff oder verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C₁-C₄-Alkyl-sulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet; R₃ Wasserstoff, C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, Benzoyl oder C₁-C₄-Alkansulfonyl, wie Methansulfonyl, bedeutet und R₃' Wasserstoff ist; R₄ Wasserstoff, C₃-C₇-Cycloalkyl, wie Cyclopentyl oder -hexyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes Phenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R₅ Acetyl ist; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet.

Die Erfindung betrifft insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- die angegebenen Bedeutungen haben; in erster Linie jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R₁ verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃' Wasserstoff ist; R₅ Acetyl ist und einerseits alk C₁-C₄-Alkylen, in erster Linie 2-Methyl-1,3-propylen, bedeutet und R₄ Wasserstoff bedeutet oder andererseits alk Methylen ist und R₄ 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R₇ jeweils Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R₁ verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ und R₃ jeweils C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R₃' Wasserstoff ist; oder R₂ C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet, R₃ Wasserstoff oder C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet und R₃' Wasserstoff ist oder R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen; R₅ Acetyl ist; alk-R₄ Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R₇ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R₂ verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ und R₃ jeweils C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeuten und R₃' Wasserstoff ist; R₅ Acetyl ist; alk-R₄ Isobutyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, bedeutet; R₇ Wasserstoff, ferner C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente -A₁-A₂-, -A₃-A₄- und -A₅-A₆- jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R₁ verzweigtes C₃-C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet;

R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen; R₆ Acetyl ist; alk-R₄ Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R₇ Wasserstoff oder C₁–C₄-Alkyl, wie Methyl ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente –A₁–A₂–, –A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; R₁ verzweigtes C₃–C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet;

R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃ und R₃' jeweils Wasserstoff sind; R₆ Acetyl ist; alk-R₄ Isobutyl, Cyclohexylmethyl, Benzyl, 2,4,6-Trimethylbenzyl, Naphthylmethyl oder Biphenylmethyl, wie 4-Biphenylmethyl, bedeutet; R₇ Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente –A₁–A₂–, –A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C₁–C₄-Alkyl, insbesondere Methylen, bedeutet; R₁ verzweigtes

C₃–C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃ und R₃' jeweils Wasserstoff sind; R₄ 2,4,6-Tri-C₁–C₄-alkylphenyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenyl, bedeutet; R₆ Acetyl bedeutet; R₇ Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente –A₁–A₂–, –A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C₁–C₄-Alkyl, insbesondere Methylen, bedeutet; R₁ verzweigtes

C₃–C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R₃ Wasserstoff oder C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃' Wasserstoff ist; alk-R₄ 2,4,6-Tri-C₁–C₄-alkylphenyl-C₁–C₄-alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R₆ Acetyl bedeutet; R₇ Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente –A₁–A₂–, –A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht, alk C₁–C₄-Alkyl, insbesondere Methylen, bedeutet; R₁ verzweigtes

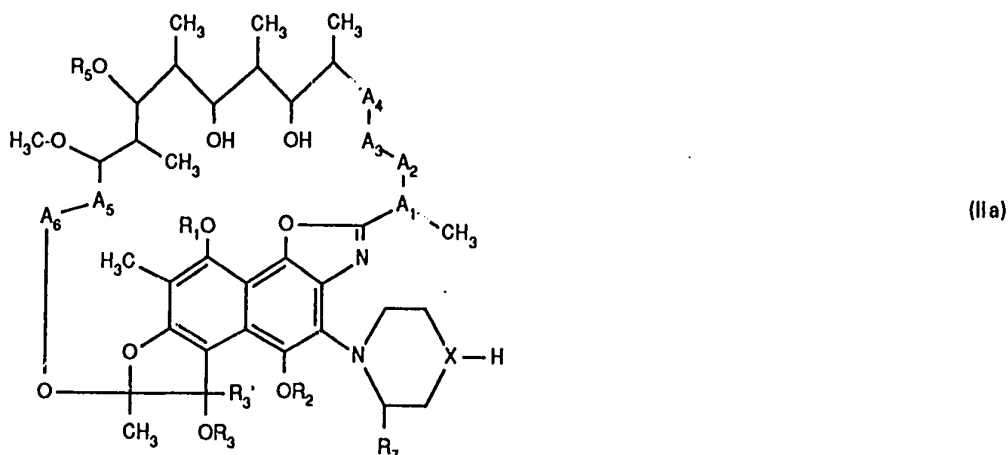
C₃–C₆-Alkanoyl, insbesondere Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl ist; R₃ und R₃' gemeinsam für eine Bindung stehen; alk-R₄ 2,4,6-Tri-C₁–C₄-alkylphenyl-C₁–C₄-alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R₆ Acetyl bedeutet; R₇ Wasserstoff, ferner Methyl oder Ethyl, ist.

Die Erfindung betrifft in erster Linie Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin die Strukturelemente –A₁–A₂–, –A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten; X für >N- steht; alk C₁–C₄-Alkyl, insbesondere Methylen, bedeutet; R₁ verzweigtes

C₃–C₆-Alkanoyl, in erster Linie Pivaloyl, bedeutet; R₂ C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, ist; R₃ C₂–C₆-Alkanoyl, insbesondere Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl, bedeutet; R₃' Wasserstoff ist; alk-R₄ 2,4,6-Tri-C₁–C₄-alkylphenyl-C₁–C₄-alkyl, insbesondere 2,4,6-Trimethylphenylmethyl, bedeutet; R₆ Acetyl bedeutet; R₇ Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen genannten neuen Verbindungen und ihre Herstellung. Ebenfalls Gegenstand der Erfindung sind Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen. Die Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze erfolgt in an sich bekannter Weise und ist z. B. dadurch gekennzeichnet, daß man

a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, worin X für >N- steht, eine Verbindung der Formel

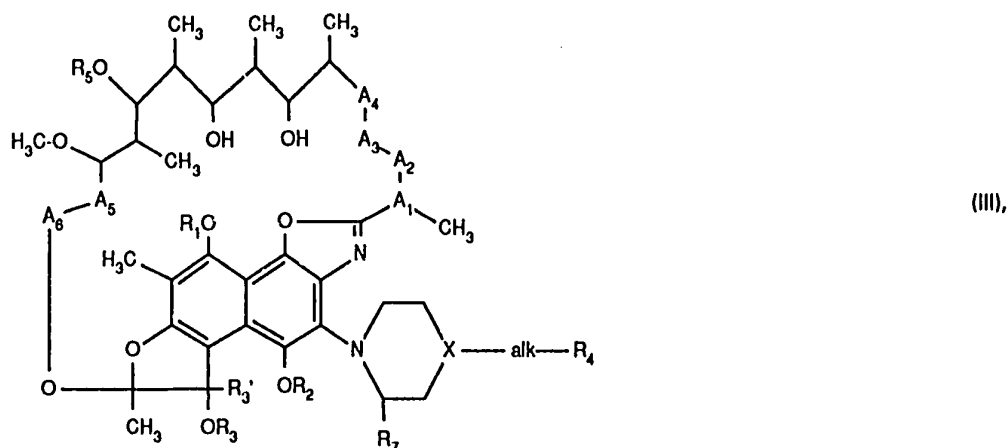


oder ein Salz davon, worin X für >N- steht, mit einer Verbindung der Formel



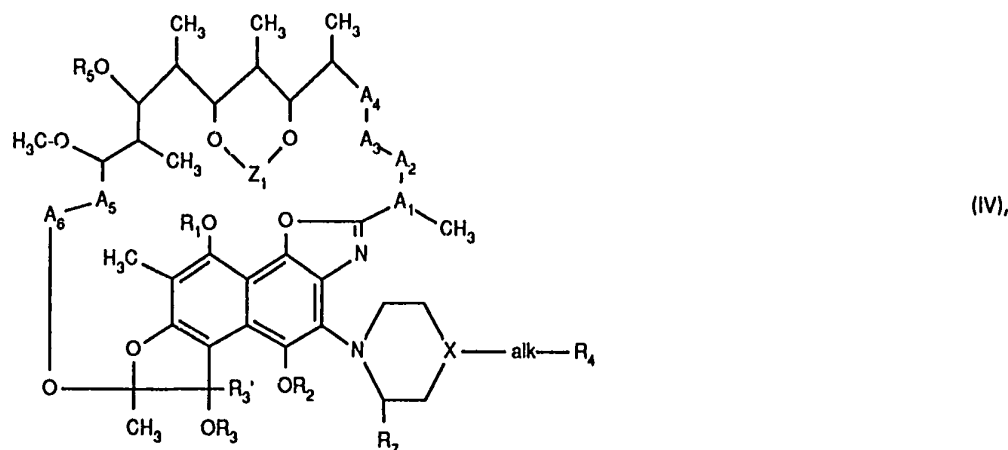
umsetzt, worin Z reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, oder

b) eine Verbindung der Formel



worin mindestens einer der Reate R_1 , R_2 und/oder R_3 Wasserstoff bedeutet, acyliert, oder

c) eine Verbindung der Formel



worin Z_1 Alkyliden oder Cycloalkyliden bedeutet, hydrolysiert, und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I oder ein Salz davon in eine andere erfindungsgemäße Verbindung oder ein Salz davon überführt, eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz überführt und, wenn erwünscht, ein verfahrensgemäß erhältliches Gemisch von Isomeren auf trennt.

Salze der Ausgangsmaterialien der Formeln IIa, III und IV, die eine acide phenolische Hydroxygruppe aufweisen, sind entsprechende Salze mit Basen der vorstehend aufgeführten Art, während Ausgangsverbindungen der Formel IIa, III oder IV, die ein oder zwei basische Zentren aufweisen, entsprechende Säureadditionssalze analog der Säureadditionssalze der Formel I bilden können.

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, z. B. Z, ist insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z. B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituiertes C_1 - C_7 -Alkansulfonyloxy, z. B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, C_5 - C_7 -Cycloalkansulfonyloxy, z. B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z. B. durch C_1 - C_7 -Alkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z. B. p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Alkyliden bedeutet beispielsweise C_1 - C_7 -Alkyliden, insbesondere C_1 - C_6 -Alkyliden, wie Methylen, Ethylen, Isopropyliden, 1-Methyl-propyliden oder -butyliden, während Cycloalkyliden z. B. C_3 - C_7 -Cycloalkyliden, insbesondere Cyclopentyliden oder -hexyliden, bedeutet.

Die vor- und nachstehend in den Varianten beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z. B. in Abwesenheit oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z. B. in einem Temperaturbereich von etwa -80°C bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa -10°C bis etwa $+180^\circ\text{C}$, und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Variante a): Z bedeutet vorzugsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, ferner Sulfonyloxy, wie Methan- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Die Umsetzung erfolgt in an sich bekannter Weise, vorteilhaft in Gegenwart einer Base.

Als Basen kommen vorzugsweise nicht nucleophile tertiäre Amine in Frage, beispielsweise Triniederalkylamine, basische Heterocyclen und carbocyclische Amine, wie Ethyl-diisopropylamin, Triethylamin, Pyridin, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU).

Varlante b): Die Acylierung erfolgt in an sich bekannter Weise unter Verwendung eines geeigneten Acylierungsmittels. Als Acylierungsmittel kommt beispielsweise eine Verbindung der Formel Ac-Z_2 (III a) in Betracht, wobei Ac einen den Variablen R_1 , R_2 bzw. R_3 entsprechenden Acylrest bedeutet und Z_2 Hydroxy oder insbesondere reaktionsfähig aktiviertes Hydroxy bedeutet. Entsprechendes Hydroxy kann beispielsweise durch starke Säuren, wie Halogenwasserstoff- oder Carbonsäure, z. B. durch Chlor-, Bromwasserstoffsäure, eine gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituierte Alkancarbonsäure oder durch eine Säure der Formel Ac-OH , oder durch geeignete Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien der nachstehend aufgeführten Art, insbesondere in situ, aktiviert sein. Ac-Z_2 kann ferner für einen aktivierten Ester stehen, wobei Z_2 insbesondere Cyanmethoxy, (4-)Nitrophenoxy oder Polyhalogen-, wie Pentachlor-, -phenoxy bedeutet. Als Aktivierungs- und Kupplungsreagentien können insbesondere Carbodiimide, z. B. $\text{N,N}'$ -Di- C_1 - C_4 -alkyl- oder $\text{N,N}'$ -Di- C_6 - C_7 -cycloalkyl-carbodiimid, wie Diisopropylcarbodiimid oder $\text{N,N}'$ -Dicyclohexyl-carbodiimid, vorteilhaft unter Zusatz eines Aktivierungskatalysators, wie N-Hydroxysuccinimid oder gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, C_1 - C_7 -Alkyl oder C_1 - C_7 -Alkoxy, substituiertes N-Hydroxy-benzotriazol oder N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboxamid, ferner C_1 - C_4 -Alkylhalogenformiat, z. B. Isobutylchlorformiat, geeignete Carbonylverbindungen, z. B. N,N -Carbonyldiimidazol, geeignete 1,2-Oxazoliumverbindungen, z. B. 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3'-sulfonat oder 2-tert-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, geeignete Acylaminoverbindungen, z. B. 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder geeignete Phosphorylcyanamide bzw. -azide, z. B. Diethylphosphorylcyanamid oder Diphenylphosphorylazid, ferner Triphenylphosphin-disulfid oder 1- C_1 - C_4 -Alkyl-2-halogeno-pyridinium-halogenide, z. B. 1-Methyl-2-chlorpyridinium-iodid, eingesetzt werden.

Z_2 bedeutet bevorzugt Halogen, wie Chlor oder Brom, sowie Ac-O- .

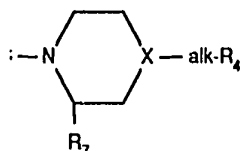
Die erfindungsgemäße Acylierung wird vorzugsweise unter milden Bedingungen, beispielsweise bei Raumtemperatur oder leicht erhöhten Temperaturen, durchgeführt. Je nach Art des Ausgangsmaterials der Formel III ist die Menge an Acylierungsmittel so zu wählen, daß eine, zwei oder in zweiter Linie drei Acylgruppen eingeführt werden. Vorteilhaft kann das Acylierungsmittel als Lösungsmittel dienen. Der Reaktionsablauf wird zweckmäßig mittels üblicher analytischer Methoden, insbesondere mit Dünnschichtchromatographie, verfolgt.

Falls die Acylierung mit einer Verbindung der Formel Ac-Z_2 durchgeführt wird, worin Z_2 Halogen bedeutet, wird vorteilhaft in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie einer nichtacylierbaren Base, gearbeitet. Bei der Umsetzung mit einem Anhydrid, insbesondere einem symmetrischen Anhydrid, verwendet man insbesondere einen Überschuß an Ac-O-Ac .

In einer bevorzugten Ausführung des erfindungsgemäßen Acylierungsverfahrens geht man von solchen Verbindungen der Formel III aus, worin R_1 Acyl ist, R_2 Acetyl bedeutet und R_2 und R_3 Wasserstoff bedeuten. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen kann man die Acylierung so steuern, daß lediglich das Sauerstoffatom an C-4 des Rifamycin-Ringsystems acyliert wird. Dabei acyliert man insbesondere bei Raumtemperatur mit dem jeweiligen Acylierungsmittel, das gleichzeitig als Lösungsmittel fungiert. Erhöht man die Temperatur bzw. setzt man beispielsweise eine Verbindung der Formel IIIa unter Verwendung einer Base ein, worin Z_2 Halogen bedeutet, wird insbesondere das O-Atom an C-4 sowie C-11 gleichzeitig acyliert.

Bedeutet R_2 Alkanoyl und R_3 Wasserstoff, kann das entsprechende 4-O-Acyl-Derivat im Gleichgewicht mit dem entsprechenden 11-O-Acyl-Derivat stehen, die 4-O-Acyl-gruppe wandert also an die 11-Hydroxygruppe.

Zur Herstellung des Ausgangsmaterials der Formel III geht man beispielsweise von Rifamycin S oder SV aus und führt in an sich bekannter Weise, beispielsweise wie in WO 87/02361 beschrieben, in Position 3 die Seitenkette



ein. Anschließend wird das entsprechende SV-Derivat mittels eines Acylierungsmittels, wie Pivaloylchlorid, in die entsprechende 1,8-Di-O-acyl-Verbindung und danach durch längeres Erwärmen, z. B. auf 100°C , in das entsprechende 8-O-Acyl-1-desoxy-15-desoxy-1,15-oxy-Derivat der Formel III übergeführt. Durch Hydrierung können in an sich bekannter Weise, z. B. wie nachstehend beschrieben, entsprechende Hydro-Verbindungen hergestellt werden.

Varlante c): Z_1 steht in erster Linie für C_1 - C_6 -Alkyliden, wie Isopropyliden. Die Hydrolyse des Ketals der Formel IV erfolgt in an sich bekannter Weise, vorteilhaft unter Verwendung einer Säure, wie einer anorganischen oder organischen Säure, wie Mineralsäure, z. B. eine Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder eine Phosphorsäure, Sulfonsäure, z. B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder eine Carbonsäure, z. B. Essigsäure.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel IV erfolgt in an sich bekannter Weise. So geht man beispielsweise von einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Wasserstoff ist und R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen oder jeweils Wasserstoff bedeuten, aus und setzt diese in Gegenwart einer der aufgeführten Säuren mit einem Z_1 entsprechenden Aldehyd oder Keton bzw. einem Ketal davon, wie Di- C_1 - C_4 -alkyl- oder C_2 - C_4 -Alkylen-ketal, z. B. Acetondimethylketal, um Verbindungen der Formel I wiederum, worin $-\text{A}_1-\text{A}_2-$, $-\text{A}_3-\text{A}_4-$, und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ jeweils Vinylen bedeuten und R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen, sind beispielsweise in EP 314624 beschrieben. Zu entsprechenden Hydroderivaten ($-\text{A}_1-\text{A}_2-$, $-\text{A}_3-\text{A}_4-$ und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ z. B. bedeuten Ethylen) kann man beispielsweise unter Anwendung der nachstehend aufgeführten Hydrierungsverfahren gelangen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die nach den vorstehenden Verfahrensvarianten erhältlichen neuen Verbindungen.

Eine erfindungsgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I oder Salz davon kann in an sich bekannter Weise in eine andere Verbindung der Formel I übergeführt werden.

Verbindungen der Formel I, worin Strukturelemente $-\text{A}_1-\text{A}_2-$, $-\text{A}_3-\text{A}_4-$ und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ jeweils Vinylen oder $-\text{A}_1-\text{A}_2-$ und $-\text{A}_3-\text{A}_4-$ jeweils Ethylen und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ Vinylen bedeuten, können durch Reduktion, z. B. durch katalytische Hydrierung, in die entsprechenden Tetrahydro- ($-\text{A}_1-\text{A}_2-$ und $-\text{A}_3-\text{A}_4-$ sind jeweils Ethylen und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ ist Vinylen) oder die entsprechenden Hexahydroderivate ($-\text{A}_1-\text{A}_2-$, $-\text{A}_3-\text{A}_4-$ und $-\text{A}_5-\text{A}_6-$ bedeuten jeweils Ethylen) übergeführt werden. So erfolgt die Hydrierung der Mehrfachbindungen in Gegenwart von Hydrierungskatalysatoren, wobei hierfür z. B. Edelmetalle bzw. deren Derivate, z. B. Oxide, geeignet sind, wie Nickel, Raney-Nickel, Palladium, Platinoxid, die gegebenenfalls auf Trägermaterialien, z. B. auf Kohle oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können. Die Hydrierung kann insbesondere bei Drücken von 1 bis etwa 100 at durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel I, worin z. B. einer der Reste R_1 , R_2 und R_3 Acyl bedeutet und mindestens einer, der anderen Reste Wasserstoff ist, können in an sich bekannter Weise acyliert werden, beispielsweise analog der in Variante b) geschilderten Methodik, z. B. durch Umsetzung mit der entsprechenden Carbonsäure oder einem reaktionsfähigen Derivat davon. Derartige reaktionsfähige Derivate sind beispielsweise Anhydride, inklusive gemischte Anhydride, wie ein Säurehalogenid, z. B. -chlorid, oder Anhydride mit einem Ameisensäureester, aktivierte Carbonsäureester, wie Cyanmethyl-, (4-)Nitrophenyl-, Polyhalogenphenyl-, z. B. Pentachlorphenyl-, -ester. Die Umsetzung mit der Carbonsäure oder einem Salz davon erfolgt unter wasserabspaltenden Bedingungen, z. B. unter azeotroper Entfernung des Reaktionswassers, oder durch Behandeln mit einem geeigneten Kondensationsmittel, z. B. N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid. Die Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Säurederivat wird vorteilhaft in Gegenwart einer Base durchgeführt. Entsprechend kann durch Behandeln mit einem entsprechenden Acetylierungsmittel der Acetylrest R_6 in Verbindungen der Formel I, worin R_6 Wasserstoff ist, eingeführt werden. Durch Behandeln mit starken Basen, wie Alkalimetallhydroxiden, können der Acetylrest R_6 und der Acylrest R_1 , R_2 und/oder R_3 durch Wasserstoff ersetzt werden. Der Acylrest R_1 kann auch in Gegenwart des Acetylrests R_6 selektiv abgespalten werden, beispielsweise durch Behandeln mit einem Fluorid, wie Alkalimetall-, z. B. Natrium- oder Cäsiumfluorid, oder einem Ammoniumfluorid, z. B. Tetrabutylammoniumfluorid.

Salze von Verbindungen der Formel (I) können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Säureadditionssalze z. B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder bevorzugt in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die neuen Verbindungen einschließlich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z. B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren oder Racemate getrennt aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlußverbindungen, z. B. unter Verwendung chiraler Kronenether, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z. B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z. B. Wein- oder Äpfelsäure, oder Sulfonsäure, z. B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z. B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes aus dem verfahrensgemäß erhältlichen Reaktionsgemisch erfolgt in an sich bekannter Weise, z. B. durch Verdünnen mit Wasser, und/oder gegebenenfalls durch Neutralisieren oder leichtes Ansäuern (bis etwa $\text{pH} = 3$) mit einer wässrigen Säure, wie einer anorganischen oder organischen Säure, z. B. einer Mineralsäure oder, vorteilhafterweise, Zitronensäure, und Zugabe eines mit Wasser nichtmischbaren Lösungsmittels, wie eines chlorierten Kohlenwasserstoffs, z. B. Chloroform oder Methylenchlorid, wobei das Reaktionsprodukt in die organische Phase übergeht, aus welcher es in üblicher Weise, z. B. durch Trocknen, Eindampfen des Lösungsmittels und Kristallisation und/oder Chromatographie des Rückstandes oder andere übliche Reinigungsmethoden in gereinigter Form erhalten werden kann. Ergibt die obige Reaktion beispielsweise ein Gemisch von acylierten Verbindungen, kann dieses in an sich bekannter Weise, z. B. mittels fraktionierter Kristallisation, Chromatographie, etc. in die gewünschten individuellen Acyl-Verbindungen aufgetrennt werden. Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindungen ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder einer Racemate bzw. Antipoden verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen entwickelt wurden, insbesondere neue Verbindungen der Formel III, ihre Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen A_1 - A_7 , A_3 - A_6 , R_1 , R_2 , R_3 , R_3' , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X und alk die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Die vorliegende Erfindung umfaßt auch die Verwendung der Verbindungen der Formel I und ihrer Salze allein oder zusammen mit Hilfsstoffen, sowie auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, als Mittel zur therapeutischen, und zwar sowohl kurativen wie auch präventiven Behandlung von Krankheiten oder krankhaften Zuständen, die z. B. durch einen erhöhten Gehalt an Cholesterin und/oder Triglyceriden im Blut, insbesondere im Blutserum, angezeigt oder verursacht werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe werden in therapeutisch wirksamen Mengen, vorzugsweise in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen zusammen mit konventionellen pharmazeutischen Trägermaterialien und/oder Hilfsstoffen an den behandlungsbedürftigen Warmblüter, in erster Linie Menschen, verabreicht. Dabei werden z. B. an Warmblüter je nach Spezies, Körpergewicht, Alter und individuellem Zustand, tägliche Dosen entsprechend etwa 1 bis etwa 100, insbesondere etwa 3 bis etwa 50 mg pro kg Körpergewicht, die in schweren Fällen überschritten werden können, verabreicht. Sinngemäß umfaßt die Erfindung auch die entsprechende Methode zur medizinischen Behandlung.

Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemäße Verbindung oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z. B. von etwa 10% bis etwa 80%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 60%, des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z. B. solche in Dosis-einheitenformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z. B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragakanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, Hilfsstoffe sind in erster Linie Fließ-, Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemische oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigegeben werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren beigegeben sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositorienmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

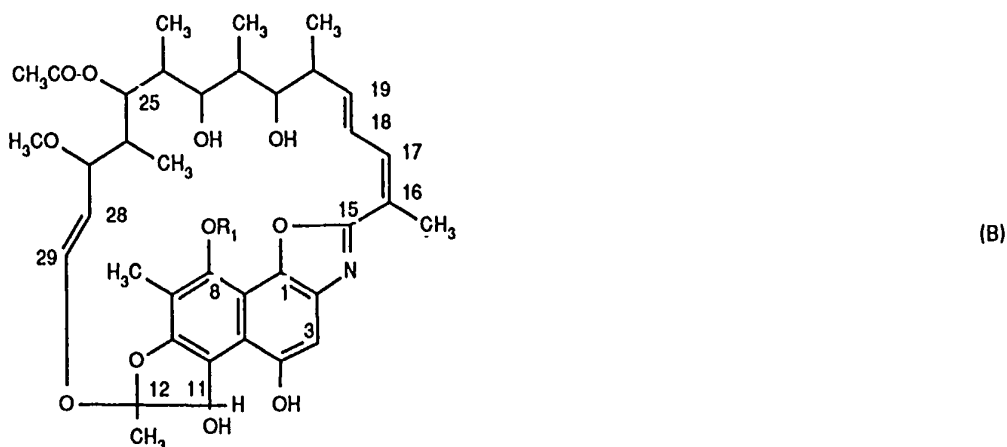
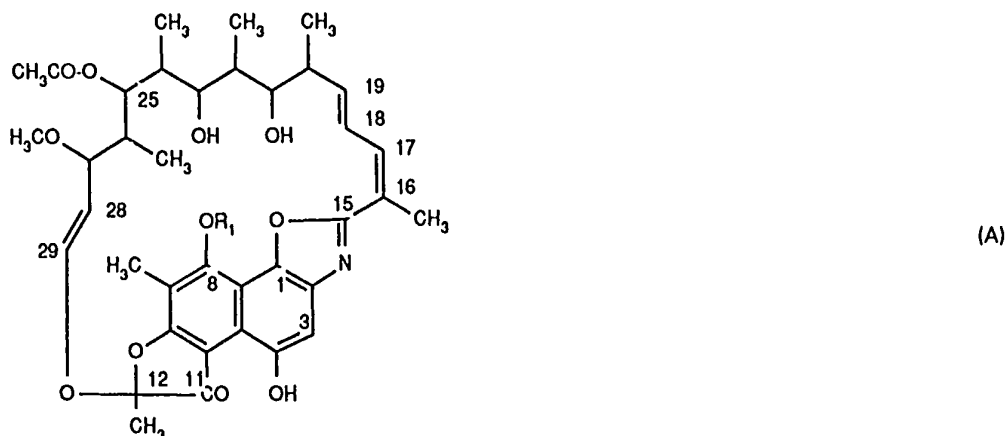
Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wäßrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet oder wäßrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 150mg bis etwa 1500mg, vorteilhaft in mehreren gleichen Teildosen, zu veranschlagen.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Die chemische Bezeichnung der Grundgerüste, von denen sich die Rifamycin-Derivate der vorliegenden Erfindung ableiten, lautet wie folgt:

1-Desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-rifamycin (A) (R_3 und R_3' bedeuten eine gemeinsame Bindung) und 11-Hydroxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-rifamycin (B) (R_3 und R_3' bedeuten jeweils Wasserstoff) lassen sich folgendermaßen darstellen:

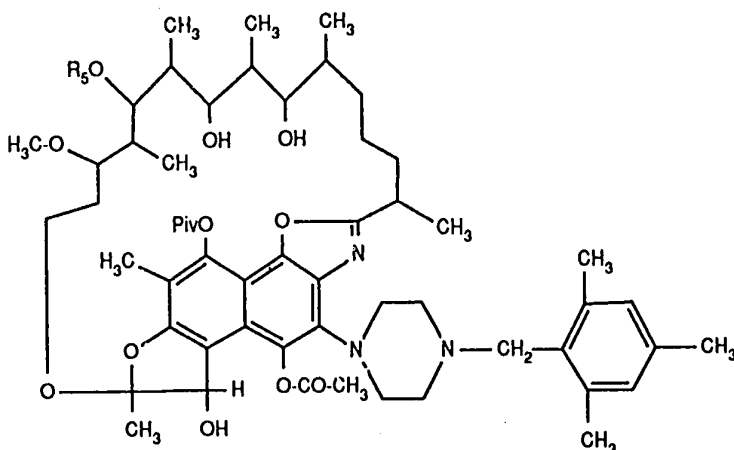


Beispiel 1

2g 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-11,15-desoxo-1-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin werden in 25ml Essigsäureanhydrid gelöst und gerührt. Wenn dünnschichtchromatographisch (an Kieselgel; Hexan/Essigsäureethylester 2:1) kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist, wird das überschüssige Essigsäureanhydrid mit Methanol- und Wasserzusatz zersetzt und das Reaktionsprodukt mit Essigsäureethylester aufgenommen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen des Essigesterextraktes bleibt ein farbloser Rückstand, der aus Diethylether/Pentan und Pentan kristallisiert. Man erhält so das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-11,15-desoxo-1-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I, worin die

Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für N steht, alk Methylon bedeutet, R_1 Pivaloyl

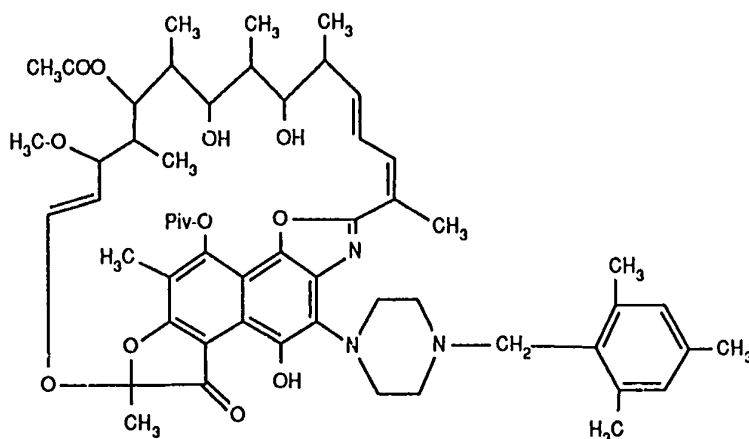
bedeutet, R_2 Acetyl bedeutet, R_3 , R_3' und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_5 Acetyl ist, in farblosen Kristallen, die bei 205–208°C unter Zersetzung schmelzen. $\text{C}_{53}\text{H}_{83}\text{N}_3\text{O}_{13}$; MG: 1029 (gefunden: MS, FAB)



Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) Ein Gemisch aus 5 g 3-[4-(2,4,6-Trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin SV (WO 87/02361), 50 ml trockenem Pyridin und 4,5 ml Pivaloylchlorid wird während 30 Minuten auf 50°C gehalten. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel im Vakuum. Der ölige Rückstand wird in Essigester gelöst und mit 2N-Salzsäure, mit Pufferlösung pH = 7 und mit Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen wird der gelbe Rückstand aus Ether/Hexan kristallisiert. Man erhält so das 1,8-Di-O-pivaloyl-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin SV vom Schmelzpunkt. 203–204°C. $C_{61}H_{83}N_3O_{16}$; MG: 1081 (gefunden, MS).

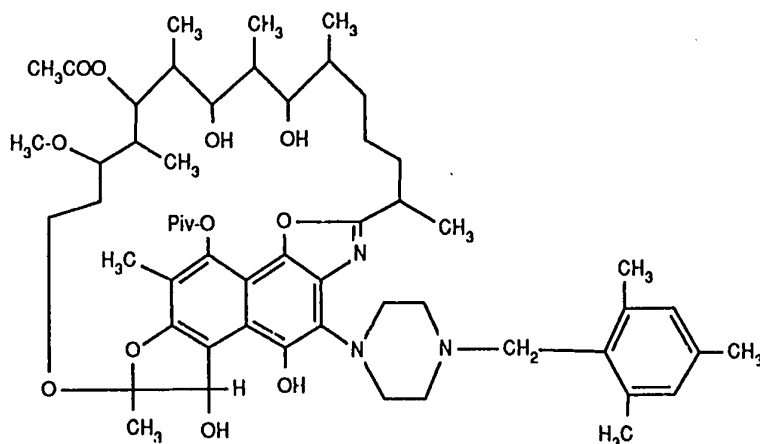
b) 30 g 1,8-Di-O-pivaloyl-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin SV werden in der Wärme in 1000 ml 2-Methoxyethanol gelöst und unter Stickstoff während 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand zweimal aus Methanol. Man erhält das 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Vinylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet, R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2 und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten, R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_5 Acetyl ist. Schmelzpunkt 160–165°C. $C_{58}H_{73}N_3O_{12}$; M = 979, gefunden (MS): 979; $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3 , TMS): 1,49 (s, 9H, Pivaloyl an O-8').



c) 5 g des Reaktionsprodukts von b) werden in 500 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 0,5 g PtO_2 und 0,7 g Schwefelsäure bei Raumtemperatur und Normaldruck bis zur Aufnahme von 4 Äquivalenten Wasserstoff (~ 460 ml) hydriert. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, neutralisiert das Filtrat mittels wäßriger Natriumbicarbonatlösung, setzt gesättigte Kochsalzlösung zu und extrahiert das Hydrierungsprodukt durch wiederholtes Ausschütteln mit Essigester. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Essigesterextrakts wird der Rückstand in Ether gelöst. Nach einigem Stehen kristallisiert das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-11,15-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I,

worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet,

R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2 , R_3 , R_3' und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_5 Acetyl ist. Die schwach braunroten Kristalle, die nach Umkristallisieren aus Ether farblose Plättchen bilden, schmelzen bei 226–227°C (Zersetzung). $C_{58}H_{81}N_3O_{12}$; MG: 987 (gefunden: MS, FD).



Beispiel 2

In analoger Weise, z. B. wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man ausgehend von 2 g 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin und Propionsäureanhydrid das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-propionyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxy-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet, R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2 Propionyl bedeutet, R_3 , R_3' und R_7 jeweils

Wasserstoff bedeuten, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_5 Acetyl ist. Es bildet aus Hexan plattenartige, farblose Kristalle, die bei 152°C schmelzen. $C_{59}H_{85}N_3O_{13}$; MG: 1043 (gefunden: MS, FAB und DCI); ^1H -NMR (360 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): 5,45 (d, 1H, H-11); 1,25 (t) und 2,73 (q-Propionyl).

Beispiel 3

Eine Lösung von 3g 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in 50 ml Pivalinsäureanhydrid wird solange auf 100°C erhitzt, bis alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist. Die Kontrolle erfolgt durch Dünnschichtchromatographie an Kieselgel mit dem Elutionsmittel Essigsäureethylester/Hexan (1:2). Das Reaktionsgemisch wird im Hochvakuum eingedampft und der farblose Rückstand im Pentan gelöst. Nach Entfernen geringer Mengen unlöslichen Materials kristallisiert das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O,8-O-di-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethyl-benzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$,

$-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet, R_1 und R_2 Pivaloyl bedeuten, R_3, R_3' und R_7 Wasserstoff bedeuten, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R_5 Acetyl ist, in farblosen, sechseckigen Kristallplatten vom Smp. 178–179°C. $C_{81}H_{89}N_3O_{13}$; MG: 1071 (gefunden: MS, DCI):

Beispiel 4

0,8g (0,8 Mol) von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-isobutyl-1-piperazinyl]-rifamycin werden in 5ml Acetanhydrid gelöst und in Stickstoffatmosphäre eine Stunde auf 50°C erwärmt. Es wird nochmals zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Acetanhydrid wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Blitzz chromatographie (Methylenchlorid/Methanol: 95/5) gereinigt. Das erhaltene rötliche Öl wird aus Methanol/Wasser kristallisiert. Man erhält so das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-isobutyl-1-piperazinyl]-rifamycin der Formel I, worin $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2, R_3 und R_5 jeweils Acetyl bedeuten, alk 2-Methyl-1,3-propylen bedeutet und

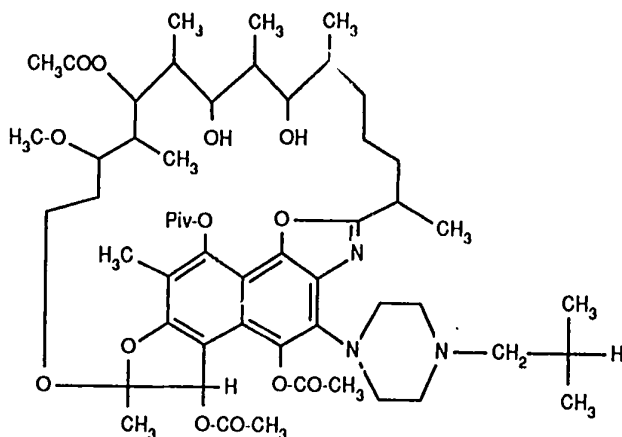
R_3', R_4 und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten.

Schmelzpunkt: 142–143°C.

NMR: HO-(21 oder 23): 4,25 ppm;
HO-(23 oder 21): 3,80 ppm.
Me-(OOCCH₃ bei 4): 2,2 ppm, s
Me-(14): 2,1 ppm, s Me-(COCH₃): 2,08 ppm, s

IR: 1643 cm⁻¹ (COCH₃)
1735 cm⁻¹ (OOCCH₃ bei 25)
1760 cm⁻¹ (OOCCH₃ bei 4)

MS: 996 (M + 1), 100



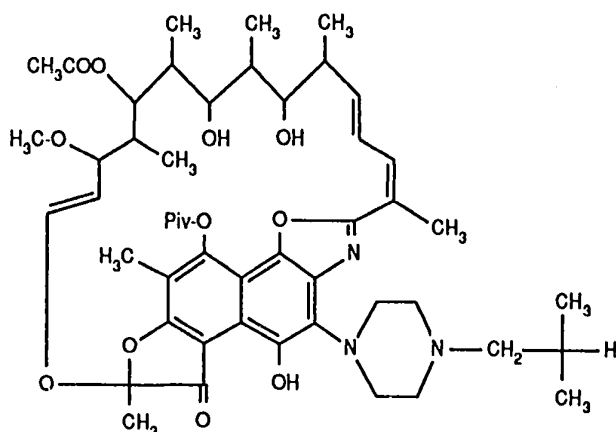
Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

a) In analoger Weise wie in Beispiel 1 b) beschrieben erhält man aus 1,8-Di-O-pivaloyl-3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin SV das 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-1-piperazinyl)-rifamycin, entsprechend der Formel I, worin die

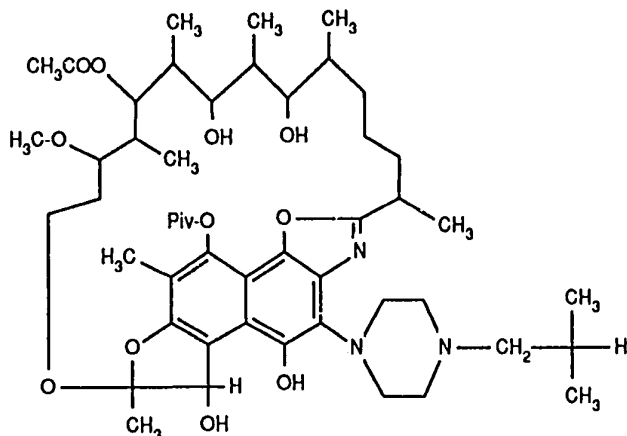
Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Vinylen bedeuten, X für >N- steht, alk 2-Methyl-1,3-propylen

bedeutet, R_1 Pivaloyl ist, R_2, R_4 und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten, R_3 und R_3' gemeinsam für eine Bindung stehen und R_5 Acetyl ist, vom Schmelzpunkt 187–188°C (kristallisiert aus Methanol/Wasser).

$C_{50}H_{69}N_3O_{12}$; MG: 903 (gefunden, MS, FD). ^1H -NMR (360 MHz, CDCl₃): Signale der Isobutylgruppe bei 0,92 (6H, (CH₃)₂CH) 2,16 (d, 2H, CH₂N).



b) In analoger Weise wie im Beispiel 1 c) beschrieben, erhält man durch Hydrierung mit PtO_2 in Ethanol unter Zusatz von Schwefelsäure das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-isobutyl-1-piperazinyl]-rifamycin entsprechend der Formel I, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk 2-Methyl-1,3-propylen bedeutet, R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2 , R_3 , R_3' , R_4 und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten und R_6 Acetyl bedeutet. Die schwach rötlich gefärbten Kristalle bilden nach dem Umkristallisieren aus Hexan farblose, quadratische Plättchen, die zwischen 150 und 160°C schmelzen. $\text{C}_{60}\text{H}_{77}\text{N}_3\text{O}_{12}$; MG: 911 (gefunden; MS, FD).



Beispiel 5

In analoger Weise, z.B. wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man aus 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin und Pyrokohlensäurediethylester das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-ethoxycarbonyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin der Formel I, worin die Strukturelemente $-A_1-A_2-$, $-A_3-A_4-$ und $-A_5-A_6-$ jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet, R_1 Pivaloyl bedeutet, R_2 Ethoxycarbonyl ist, R_4 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet, R_6 Acetyl bedeutet und R_3 , R_3' und R_7 jeweils Wasserstoff bedeuten. Durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Elutionsmittel Hexan/Essigester (3:1) wird das Reaktionsprodukt von einer geringen Menge rasch wandernder Verunreinigungen befreit.

$\text{C}_{59}\text{H}_{85}\text{N}_3\text{O}_{14}$; MG: 1059 (gefunden: MS, DCl).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6 , 80°C, ppm): 1,36 (t, etwa 3H) und 4,28 (q, etwa 2H): $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$; 5,50 (s, 1H): H-11.

Beispiel 6

In analoger Weise, z.B. wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man ausgehend von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin und Benzoesäureanhydrid das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-benzoyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin. Durch Chromatographie an Kieselgel mit dem Elutionsmittel Hexan/Essigester (3:1) wird das Reaktionsprodukt von einer geringen Menge rasch wandernder Verunreinigungen befreit.

$\text{C}_{63}\text{H}_{86}\text{N}_3\text{O}_{12}$; MG: 1091 (gefunden: MS DCl).

$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, DMSO-d_6 , 80°C, ppm): 7,5–7,6 (m, etwa 3H) und etwa 8,5 (m, 2H): 5-arom. H der Benzoylgruppe; etwa 5,38 (unscharf, etwa 1H): H-11.

Beispiel 7

In analoger Weise, z.B. wie in Beispiel 4 beschrieben, erhält man ausgehend von 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin und Benzoesäureanhydrid das 4-O-Benzoyl-8-O-pivaloyl-11-benzoyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin.

$\text{C}_{70}\text{H}_{89}\text{N}_3\text{O}_{14}$; MG: 1196 (gefunden: MS, DCl).

Beispiel 8

Man versetzt eine Lösung von 1,7 g 16,17,18,19-Tetrahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin-21,23-acetonid in 50 ml Tetrahydrofuran mit 50 ml 2 N wässriger Schwefelsäure und läßt das Gemisch bei 25°C 2 Stunden stehen. Danach setzt man wässrige NaCl-Lösung zu, stellt auf pH 7,5-8 ein und nimmt das Reaktionsgemisch in Ether auf. Nach Trocknen und Eindampfen des Lösungsmittels wird das Reaktionsgemisch an Kieselgel mit dem Elutionsmittel Petrolether/Essigester 3:1 chromatographisch getrennt. Man eluiert zunächst das Ausgangsmaterial und schließlich als Hauptprodukt das cremefarbene 16,17,18,19-Tetrahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin mit dem R_f -Wert von 0,23. MG: 1069 (gefunden: MS, DCI); $C_{60}H_{83}N_3O_{14}$.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 2 g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin hydriert man in 100 ml Ethanol in Gegenwart von 0,2 g Palladium auf Kohle (10%) bei 25°C und Normaldruck bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme. Anschließend filtriert man den Katalysator ab und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ein. Der dunkelrote Rückstand wird an 200 g Kieselgel mit dem Elutionsmittel Petrolether/Essigester (3:1) chromatographiert. Das Eluat der Hauptbande wird gesammelt und eingedampft. Der Rückstand besteht aus epimerenreinem 16,17,18,19-Tetrahydro-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin. MG: 983 (gefunden: MS). Eine Lösung von 7,95 g 16,17,18,19-Tetrahydro-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in 75 ml Acetondimethylketal wird mit 2,3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und bei Raumtemperatur vier Stunden stehengelassen. Anschließend neutralisiert man mit überschüssiger Natriumbicarbonatlösung, verdünnt mit Wasser und nimmt das Reaktionsprodukt mit Ether auf. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen der Etherlösung wird der Rückstand durch 800 g Kieselgel mit dem Lösungsmittel Petrolether/Essigester 3:1 chromatographiert. Man erhält in der rasch wandernden Hauptbande das 16,17,18,19-Tetrahydro-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin-21,23-acetonid als tiefrot gefärbtes Material. MG: 1023 (gefunden: MS, DCI); $C_{60}H_{81}N_3O_{12}$.

Man versetzt eine 5%ige methanolische Lösung des 16,17,18,19-Tetrahydro-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin-21,23-acetonid bei 25°C solange tropfenweise mit 1%iger methanolischer Natriumborhydridlösung, bis die rote Farbe des Ausgangsmaterials verschwunden ist. Danach setzt man dem Reaktionsgemisch gesättigte Kochsalzlösung zu und nimmt das gebildete Produkt in Ether auf. Nach Waschen der Etherlösung mit Pufferlösung von pH 7 und mit Kochsalzlösung und Trocknen mit Natriumsulfat dampft man im Vakuum ein und erhält als Rückstand das 16,17,18,19-Tetrahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin-21,23-acetonid als cremefarbenes Schaum.

Eine Lösung von 1,8 g dieses Hexahydroderivates in 10 ml Pyridin wird mit 2 ml Essigsäureanhydrid und 0,2 g 4-Dimethylaminopyridin versetzt und bei Raumtemperatur 1 Stunde stehengelassen. Dann setzt man Wasser und Kochsalz zu, nimmt das Reaktionsprodukt in Ether/Essigester auf und wäscht die organische Phase mehrmals mit Zitronensäurelösung. Nach weiterem Waschen der organischen Phase mit Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält einen farblosen Rückstand von 16,17,18,19-Tetrahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin-21,23-acetonid. MG: 1109 (gefunden: MS); $C_{63}H_{87}N_3O_{14}$.

Beispiel 9

0,5 g 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst. Dazu werden 0,5 g Natriumacetat gegeben, und die Lösung wird bei Raumtemperatur 24 Stunden und dann bei 50°C 5 Stunden gerührt. Die Lösung wird über Celite gefiltert und das Acetanhydrid im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie über SiO_2 (Chromatotron, 4 mm; Elutionsmittel: CH_2Cl_2/CH_3OH : 97/3) und durch Ausfällen, wobei der Rückstand in 3 ml CH_3OH gelöst und unter Rühren mit bis 30 ml einer 1:1-Lösung von CH_3OH /Wasser versetzt wird, gereinigt. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin als beiges Pulver, Smp. 142–143°C.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

1 g (1,03 mmol) 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin wird in 50 ml absolutem Ethanol gelöst. Dazu werden 200 mg hydriertes PtO_2 gegeben und das System mehrfach im Vakuum mit Wasserstoff gereinigt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur und bei 1 atm 14–18 Stunden durchgeführt. Die Farbe der Lösung ändert sich von tiefem Rot zu klarem Gelb. Das System wird anschließend im Vakuum und unter Stickstoff gereinigt und mit 500 mg Ascorbinsäure versetzt. Dann wird der Katalysator über Celite abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der gelbe Rückstand wird dann in 30 ml Wasser gelöst und 3mal mit 20 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 30 ml Wasser gewaschen, direkt mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird dann in 100 ml kochendes Hexan suspendiert, filtriert, bei 0°C kristallisiert und getrocknet. Man erhält so das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin. 200 mg Ascorbinsäure in 10 ml Methanol werden zu 400 mg 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin gegeben. Die Lösung wird 15 Minuten gerührt und eingedampft. Der klare Rückstand wird in 10 ml Wasser gelöst, tropfenweise mit 15 ml einer gesättigten NaCl-Lösung und dann mit 2,5 g NaCl versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten gerührt und 3mal mit 10 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit 10 ml einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet, über Celite filtriert und eingedampft. Der Rückstand kristallisiert aus Essigester/Hexan 3/2. Man erhält so das Hydrochlorid in beigen Kristallen, Smp. 175–177°C.

Beispiel 10

1,0g 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin, erhalten z. B. gemäß Beispiel 1, werden in 20 ml Propionsäureanhydrid gelöst. Dann wird 1,0g Natriumacetat zugefügt und die Lösung unter Stickstoff vier Stunden bei Raumtemperatur und eine Stunde bei 50°C gerührt. Die Lösung wird über Celite filtriert. Das Propionsäureanhydrid wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit 5 ml 1 N NaHCO₃, 5 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (SiO₂, Chromatotron, 4 mm, Hexan/Essigester: 6/1 bis 1:1) und durch Ausfällen gereinigt, wobei der Rückstand in 2 ml Methanol gelöst und mit bis zu 50 ml einer Methanol/Wasser-Lösung 1/2 versetzt, gereinigt. Man erhält nach Filtrieren und Trocknen 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-propionyl-8-O-pivaloyl-11-propionyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-isobutyl-piperazin-1-yl)-rifamycin als beiges Pulver, Smp. 129–131°C.

Beispiel 11

0,76g rohes 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin werden in 15 ml Propionsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wird vier Stunden bei 40°C unter Stickstoff gerührt. Das Propionsäureanhydrid wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 15 ml Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit 10 ml 1 N NaHCO₃, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (SiO₂, 100g, Flash-Chromatographie, Hexan/Aceton: 3:1) und durch Ausfällen gereinigt, wobei der Rückstand in 3 ml Methanol gelöst und mit bis zu 30 ml einer gerührten 1:1 Methanol/Wasser-Lösung versetzt wird. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-propionyl-8-O-pivaloyl-11-propionyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin vom Smp. 139–141°C.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

1g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin werden in 50 ml absolutem Ethanol gelöst. 200 mg hydriertes PtO₂ werden zugefügt, und das System wird mehrmals im Vakuum mit Wasserstoff gereinigt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur und 1 atm über 14–18 Stunden durchgeführt. Die Farbe der Lösung ändert sich von tiefem Rot bis klarem Gelb. Das System wird mehrmals im Vakuum mit Stickstoff gereinigt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in 5 ml Methanol gelöst und unter Stickstoff bei 0°C gerührt. Nach wenigen Minuten kristallisiert das Produkt, wird über Papier filtriert und getrocknet. Man erhält so 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin als weißes Pulver.

Beispiel 12

0,5g rohes 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin werden in 10 ml Acetanhydrid gelöst. Die Lösung wird 4 Stunden bei 40°C unter Stickstoff gerührt. Das Acetanhydrid wird im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird in 10 ml Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit 5 ml NaHCO₃, mit 5 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird chromatographisch (SiO₂, 50g, Flash-Chromatographie, Hexan/Essigester: 1:1) und durch Ausfällen gereinigt, wobei der Rückstand in 3 ml Methanol gelöst und mit bis zu 30 ml einer gerührten 1:1 Methanol/Wasser-Lösung versetzt wird. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl)-rifamycin vom Smp. 147–149°C als weißes Pulver.

Beispiel 13

Eine Lösung von 10g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in 100 ml Essigester und 100 ml Acetanhydrid wird mit 2 ml Essigsäure und 2,4g PtO₂ versetzt und bei Raumtemperatur und 49 psi hydriert. Nach 53 Stunden wird der Katalysator abfiltriert und der Rückstand im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel mit dem Elutionsmittel Essigester/Hexan 1:3 bis 1:1 gereinigt. Das amorphe gereinigte Produkt wird aus Methanol/Wasser kristallisiert. Man erhält so das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin, Smp. 150°C (Zersetzung). MG: 1072,45 (gefunden: MS).

Beispiel 14

Eine Lösung von 800 mg 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in 20 ml Methylenchlorid wird auf 0°C gekühlt und mit 0,12 ml Triethylamin versetzt. Dann wird eine Lösung von 0,06 ml Methansulfonylchlorid in 3 ml Methylenchlorid tropfenweise unter Rühren zugegeben. Es wird 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester gelöst und mit gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalzlösung extrahiert und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-methansulfonyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel unter Verwendung des Elutionsmittels Essigester/Hexan 1:2 gereinigt, Smp. 146–150°C. MG: 1066 (gefunden: MS FAB).

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

5g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin werden in 500 ml Ethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck in Gegenwart von g PtO₂ und 0,7g Schwefelsäure bis zur Aufnahme von 4 Äquivalenten (460 ml) Wasserstoff hydriert. Man entfernt den Katalysator durch Filtration, neutralisiert mittels wäßriger Natriumbicarbonatlösung, setzt gesättigte Kochsalzlösung zu und extrahiert das Hydrierungsprodukt durch wiederholtes Ausschütteln mit Essigester. Nach einigem Stehen kristallisiert das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in schwach braunroten Kristallen, die nach Umkristallisieren aus Ether farblose Plättchen bilden und bei 226–227°C (Zersetzung) schmelzen.

Beispiel 15

Eine Lösung von 400 mg 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres A) in 8 ml Essigester, 8 ml Acetanhydrid und 1,6 ml Essigsäure wird bei 50 psi und Raumtemperatur 4,5 Stunden über PtO₂ hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Silicagel mit dem Elutionsmittel Hexan/Essigester 3:1 gereinigt. Man erhält so das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres A) vom Smp. 146–149°C.

Das Ausgangsmaterial kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von 1,8-Di-O-pivaloyl-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin in 8 ml 2-Methoxyethanol wird unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach 5stündigem Erhitzen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Silicagel gereinigt und mit Ethylacetat/Hexan 1:4 bis 1:3 eluiert. Man erhält so das 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin.

Isomeres A: (im Hinblick auf die Methylgruppe am Piperazinring) Smp. 140°C (Zersetzung); NMR (300 MHz, CD₃OD): 6,80 (s, 2H).

Isomeres B: (im Hinblick auf die Methylgruppe am Piperazinring) Smp. 140°C (Zersetzung); NMR (300 MHz, CD₃OD): 6,85 (s, 2H).

Beispiel 16

Eine Lösung von 400 mg 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres B, siehe Beispiel 15) in 8 ml Essigester, 8 ml Acetanhydrid und 1,6 ml Essigsäure wird 4 Stunden bei Raumtemperatur und 45 psi über 80 mg PtO₂ hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Hexan/Essigester 3:1 bis 2:1 als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält so 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres B) vom Smp. 147–150°C.

Beispiel 17

In analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 13 beschrieben, kann man ausgehend von 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclopentylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclopentylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin vom Smp. 148–152°C herstellen.

Das Ausgangsmaterial 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-cyclopentylmethyl-1-piperazinyl)-rifamycin kann in analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt werden.

Beispiel 18

In analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 13 beschrieben, kann man das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-hydroxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2-cyclopentylethyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin vom Smp. 130–132°C herstellen.

Das Ausgangsmaterial kann in analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt werden.

Beispiel 19

In analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 13 beschrieben, kann man das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-(4-neopentyl-piperazin-1-yl)-rifamycin vom Smp. 123–126°C herstellen.

Das Ausgangsmaterial kann in analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 1 beschrieben, hergestellt werden.

Beispiel 20

In analoger Weise, beispielsweise wie in Beispiel 15 beschrieben, kann man das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres A) vom Smp. 156–158°C und das 16,17,18,19,28,29-Hexahydro-4-O-acetyl-8-O-pivaloyl-11-acetyloxy-1-desoxy-11,15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-cyclohexylmethyl-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres B) vom Smp. 152–156°C herstellen.

Beispiel 21

Ein Gemisch von 18 ml Propionsäureanhydrid und 3 g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin wird 20 Minuten auf 140°C erhitzt. Das überschüssige Propionsäureanhydrid wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei als Eluiermittel Hexan:Essigester 4:1 verwendet wird. Man erhält so das 4-O-Propionyl-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin vom Smp. 136–139°C.

In analoger Weise kann man das 4-O-Acetyl-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin vom Smp. 156–160°C herstellen.

Beispiel 22

Eine Lösung von 10 ml Acetanhydrid und 1 g 8-O-Pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin (Isomeres B) wird 20 Minuten auf 140°C erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei als Eluiermittel Hexan/Essigester (von 3:1 über 2:1 bis 1:1) verwendet wird. Man erhält so das 4-O-Acetyl-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin vom Smp. 148–152°C.

In analoger Weise kann man ausgehend von dem entsprechenden A-Isomeren das entsprechende Isomere 4-O-Acetyl-8-O-pivaloyl-1-desoxy-15-desoxo-1,15-oxy-3-[2-methyl-4-(2,4,6-trimethylbenzyl)-piperazin-1-yl]-rifamycin vom Smp. 145–148°C herstellen.

Beispiel 23

Kapseln, enthaltend 250mg Wirkstoff, z. B. die Verbindung der Formel I, worin die Strukturelemente

–A₁–A₂–, A₃–A₄– und –A₅–A₆– jeweils Ethylen bedeuten, X für >N- steht, alk Methylen bedeutet, R₁ Pivaloyl bedeutet, R₂ Acetyl bedeutet, R₃, R₃' und R₇ jeweils Wasserstoff bedeuten, R₄ 2,4,6-Trimethylphenyl bedeutet und R₆ Acetyl ist, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln):

Wirkstoff	250,0 g
Maisstärke	50,0 g
Polyvinylpyrrolidon	15,0 g
Magnesiumstearat	5,0 g
Ethanol	q. s.

Der Wirkstoff und die Maisstärke werden vermischt und mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons in 50g Ethanol befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 3mm gepreßt und bei 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm gesiebt und mit 5g Magnesiumstearat vermischt. Die Mischung wird in Portionen von 0,320g in Stechkapseln der Größe 0 abgefüllt.

In analoger Weise kann man auch die übrigen, gemäß den vorstehenden Beispielen hergestellten Verbindungen als Wirkstoffkomponente verwenden.