



ORAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219307
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 69/12
C 07 C 87/127

(22) Přihlášeno 04 10 72

(21) (PV 192-76)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 10 71
(14451/71) a od 25 05 72 (7739/72)
Švýcarsko

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

EGGER HELMUT, REINSHAGEN HELLMUTH, VÍDEŇ (Rakousko)

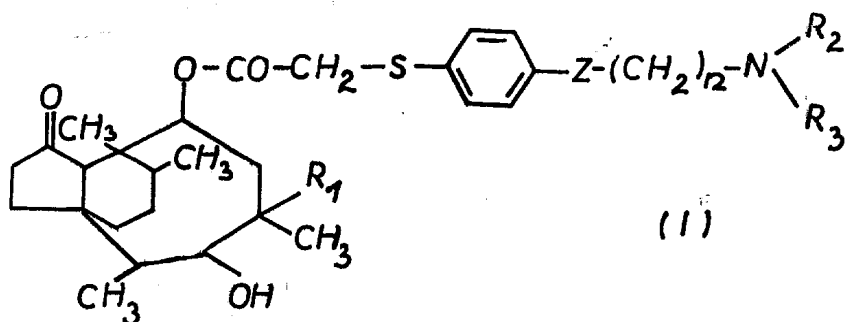
(54) Způsob výroby nových pleuromutilinů

1

2

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových aminoderivátů pleuromutilinů, které je možno získat tak, že se pleuromutiliny uvedou v reakci s terciárním aminem a získané výsledné látky se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami nebo na kvarterní soli. Nové pleuromutiliny získané způsobem podle vynálezu jsou antibakteriální látky, které je možno užít zejména proti čeledi Mycoplasma, a to jak ve formě léčiv, tak ve formě desinfekčních prostředků, popřípadě i jako přísadu do pitné vody.

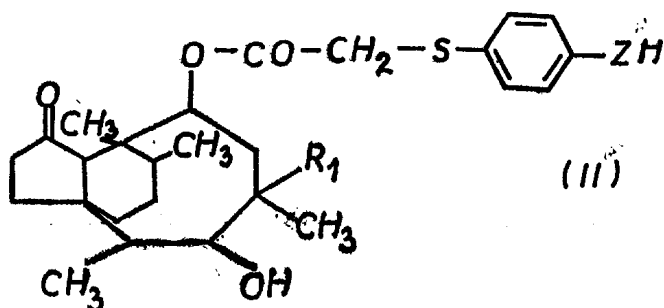
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I,



kde

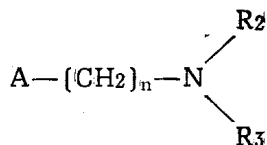
R₁ je ethylová nebo vinylová skupina,
n je celé číslo 2 nebo 3,
Z značí atom kyslíku nebo síry,
R₂ a R₃ každý značí alkylovou skupinu s
1 až 4 atomy uhlíku nebo

R₂ a R₃ společně s atomem dusíku tvoří
piperidinový kruh, jakož i jejich adičních
solí s kyselinami a kvartérních solí, vyzna-
čený tím, že se sloučenina obecného vzor-
ce II,



kde

R₁ a Z mají výše uvedené významy, uvádí
v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



kde

n, R₂ a R₃ mají výše uvedené významy a
A je kyselinový zbytek reaktivního esteru,
a získané pleuromutiliny obecného vzorce I
se popřípadě převádějí na své adiční soli s
kyselinami nebo kvartérní soli.

Způsob podle vynálezu lze například pro-
vádět tak, že se sloučenina obecného vzor-
ce II rozpustí v inertním rozpouštědle, na-
příklad v alifatickém ketonu, jako ethylme-
thylketonu, nebo v nízkém alkoholu, jako
methanolu nebo ethanolu, pak se přidá slou-
čenina obecného vzorce III a reakční směs
se popřípadě za přítomnosti báze, například
uhlíčitanu alkalického kovu, jako uhlíčita-
nu draselného, nechá reagovat. Reakce pro-
bíhá s výhodou za teploty místnosti až do
teploty varu reakční směsi a trvá například
2 až 20 hodin. Sloučeniny obecného vzorce
I se mohou převádět na své adiční soli s ky-
selinami nebo opačně.

Ze sloučenin obecného vzorce I lze získat

o sobě známými způsoby odpovídající kvar-
térní soli.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich far-
makologicky nezávadné adiční soli s kyse-
linami a kvartérní soli mají při nízké toxi-
cité zajímavé biologické a zvláště antimi-
krobiální vlastnosti a lze jich použít jako
léčiv. Vyvíjejí brzdící účinek vůči růstu bak-
terií, jak lze doložit zkoumáním in vitro,
testem na agarových deskách, nebo in vivo,
pokusy na myších za použití různých kmenů
bakterií. Tento brzdící účinek byl zjištěn po-
čínaje koncentrací přibližně 0,002 až 5 μg/
ml, zvláště se zjistil brzdící účinek vůči my-
koplasmatům, který se jevil od koncentrace
0,08 až 2,5 μg/ml, proto lze používat slouče-
nin vyráběných podle vynálezu jako anti-
bakteriálně účinných antibiotik.

Sloučeniny obecného vzorce I a popřípa-
dě jejich ve vodě rozpustné, fyziologicky ne-
závadné soli, se mohou podávat jako léčiva
v přiměřených léčivových formách spolu s
anorganickými nebo organickými farmako-
logicky nezávadnými pomocnými látkami.
Například se používá těchto látek jako slo-
žek v tobolkách, injekčních nebo infusních
přípravcích, jež obsahují množství aktivních
látek, která stačí k dosažení optimální hla-
diny v krvi, to jest asi 10 až 500 mg na to-
bolku.

Inhibiční účinek vůči mykoplasmatům se
zkoušel in vitro na těchto dále uváděných
organismech:

1. *M. hominis* II,
2. *M. bovigenitalium*,
3. *M. gallisepticum*,
4. *M. sp. ISR*₁,
5. *M. laidlawii*,

6. *M. hominis* I,
7. *M. hyorhinitis*.

Získané výsledky za použití sloučenin odpovídajících obecnému vzorci I jsou uvedeny v následující tabulce I.

TABULKA I

Látka	Minimální inhibiční koncentrace v $\mu\text{g/ml}$ organismů						
	1	2	3	4	5	6	7
14-mutilyl-3-morfolinopropylamin-N,N-diacetát	15,6	3,125	0,078	12,5	250	7,81	15,6
14-desoxy-14-[(3-morfolinopropylamino)acetoxymutilin	62,5	5	1,25	31,25	500	12,5	25
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)acetoxymutilin	0,312	0,625	0,039	3,125	15,6	0,195	0,78
14-desoxy-14-[(2-dimethylaminoethylthio)acetoxymutilin	1,56	0,31	0,019	3,125	15,625	<0,97	—
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylamino)acetoxymutilin	15,625	5	2,5	31,25	500	3,125	12,5
14-desoxy-14-[(2-piperidinoethylthio)acetoxymutilin	1,25	0,39	0,156	6,25	15,6	1,9	—
14-desoxy-14-[(2-morfolinoethylthio)acetoxymutilin	—	—	0,97	7,81	—	0,97	7,81

V následující tabulce II jsou shrnuty výsledky zkoušek prováděné in vivo při infek-

cích uvedených v těchto tabulkách s DE₉₅, vyjádřeno v mg/kg hmotnosti

TABULKA II

Látka	Infekce Strept. haem.		Infekce Strept. aronson		Infekce Staph. aureus	
	DE ₉₅ per os	v mg/kg podkožně	DE ₉₅ per os	v mg/kg podkožně	DE ₉₅ per os	v mg/kg podkožně
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)acetoxymutilin	52,2	37,0	113	134	92,9	23,8
jodid 14-desoxy-14-[(2-trimethylamonioethylthio)acetoxymutilinu	—	8,1	—	—	—	—
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)acetoxymutilin	78,5	87,1	101	229	112	42,4

Akutní toxicita

Akutní toxicita sloučeniny obecného vzor-

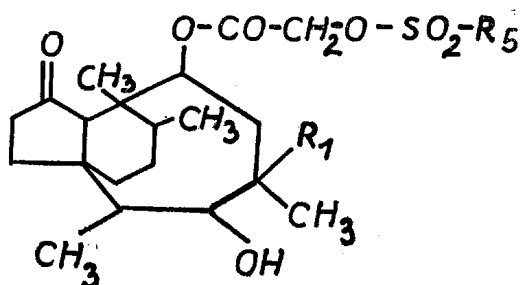
ce I byla zjišťována na myších. Výsledky jsou uvedeny v tabulce III a jsou uvedeny DL₅₀ pro některé sloučeniny.

TABULKA III

Látka	DL ₅₀ v mg/kg	
	per os	podkožně
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl-thio)acetoxy]mutilin	477,9	197,5
jodid 14-desoxy-14-[(2-trimethylamonio-ethylthio)acetoxy]mutilin	727,6	10,62
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl-thio)acetoxy]dihydro-mutilin	620,6	256,0

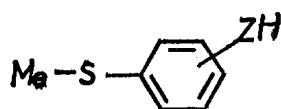
Deriváty pleuromutilinu podle vynálezu jsou kromě toho vynikajícími přísadami do krmivových směsí pro zvířata. Mohou se takto přidávat do krmiv z důvodů profylaktických za koncentrace mezi 0,05 až 5 ppm.

Výchozí látky obecného vzorce II lze získat tak, že se sloučenina obecného vzorce IV,



(IV)

kde R₁ má výše uvedený význam a R₅ je alkylová nebo arylová skupina, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce V,

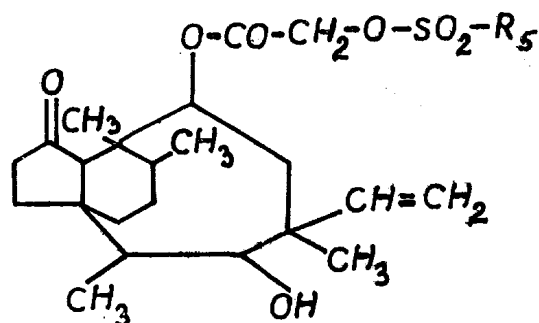


(V)

kde Z má výše uvedený význam a Me značí atom alkalického kovu.

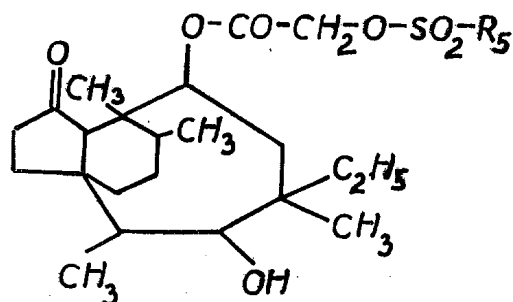
Způsob se provádí například tak, že se sloučenina obecného vzorce IV uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce V v inertním rozpouštědle smísitelném s vodou, například v nízkém alifatickém ketonu, jako acetonu nebo methylethylketonu, nebo v nízkém alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, popřípadě také za přítomnosti vody nebo rozpouštědla, které je inertní organické povahy a nemísitelné s vodou, například dimethylformamidu, přičemž reakční teplota se může pohybovat mezi 20 až 60 °C, s výhodou však je mezi 20 a 50 °C.

Výchozí látky obecného vzorce IVa,



(IVa)

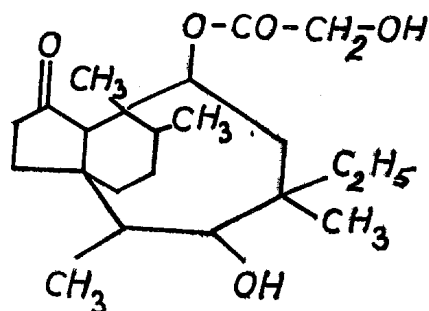
kde R₅ má výše uvedený význam, jsou známy. Výchozí látky obecného vzorce IVb,



(IVb)

kde R₅ má výše uvedený význam, lze získat tak, že se buď

α) sloučenina vzorce VI



(VI)

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce VII,

kde A a R₅ mají výše uvedené významy, nebo

β) sloučenina obecného vzorce IVa se redukuje.

Reakce postupem podle α) se může provádět v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, jako toluenu, benzenu a dále, s výhodou však v rozpouštědle působícím současně jako činidlo poutající kyselinu, například v pyridinu. Jako sloučenina obecného vzorce VII se například používá p-toluensulfochlorid. Reakce může například probíhat za teplot —15 až —10 °C a trvá mezi dvěma až čtyřmi hodinami.

Hydrogenace sloučeniny obecného vzorce IVa postupem podle β) se děje účelně působením vodíku za přítomnosti katalyzátoru hydrogenace, například paládiového nebo platinového katalyzátoru na uhlí v inertním rozpouštědle, například v octanu ethylnatém, a za teploty místnosti.

Pokud není popisována výroba výchozích látek, jsou tyto látky známé nebo je lze vyrábět známým způsobem, popřípadě analogicky podle zde popsaných nebo známých způsobů.

Následující příklady, které vynález vysvětlují, nemají vynález v žádném směru omezovat a údaje o teplotě jsou ve stupních Celsia.

Příklad 1

14-Desoxy-14-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-fenylmerkapt]acetoxymutilin

100 mg 14-desoxy-14-(4-hydroxyfenylmerkapt)acetoxymutilinu se rozpustí v 10 ml ethylmethylketonu a po přidání 30 mg dimethylaminoethylchlorid-hydrochloridu, 150 miligramů jemně práškového suchého uhlíčitane draselného a 30 mg jodidu draselného se 11 hodin vaří pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo oddestiluje, zbytek se vyjme octanem ethylnatým, třikrát promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří se. Izolace se provádí preparativní chromatografií v tenké vrstvě na silikagelu směsí chloroform-methanol 1:2.

Příklad 2

14-Desoxy-14-[4-(3-dimethylaminopropoxy)fenylmerkapt]acetoxymutilin

100 mg 14-desoxy-14-(4-hydroxyfenylmerkapt)acetoxymutilinu se rozpustí ve 3 ml ethylmethylketonu, přidá se nejdříve 55 mg methoxidu sodného v 2 ml methanolu a potom 35 mg 3-dimethylaminopropylchlorid-hydrochloridu. Směs se pod dusíkem 3 hodiny míchá při teplotě místnosti a pak se ještě 14 hodin vaří pod zpětným chladičem.

Po odpaření rozpouštědla se vyjme do octanu ethylnatého, 3krát se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří se. Čištění se provádí chromatografií v tenké vrstvě na silikagelu směsí chloroform-methanol 1:2.

Příklad 3

14-Desoxy-14-[4-(2-diethylaminoethoxy)-fenylmerkapt]acetoxymutilin

960 mg 14-desoxy-14-(4-hydroxyfenylmerkapt)acetoxymutilinu se rozpustí ve 20 ml bezvodého methanolu, pak se přidá 120 mg methoxidu sodného a ve vakuu se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme do směsi 4 ml vody a 20 ml xylenu, přidá se 360 mg diethylaminoethylchloridhydrochloridu a 420 mg uhlíčitane draselného a 8 hodin se pod zpětným chladičem zahřívá při teplotě lázně 150°. Potom se xylenová vrstva promyje 5× vodou; spojené vodné fáze se jednou extrahuje octanem ethylnatým a spojené organické fáze se ve vakuu odpaří. Zbytek se odpaří v 10 ml methylenchloridu a převede se 0,6 ml 5,8 N etherické kyseliny chlorovodíkové v hydrochlorid. Tento se po odstranění rozpouštědla ve vakuu rozpustí v 6 ml methanolu, zředí 30 ml destilované vody a pak se šestkrát extrahuje celkem 80 ml etheru. Takto vyčištěný vodný roztok hydrochloridu se ve vakuu odpaří při teplotě lázně cca 30°. V chromatogramu v tenké vrstvě na silikagelu G je substance v systému chloroform-methanol 1:2 jednotná. Pěnový produkt se suší ve vakuu hydroxidem draselným. T. měknutí hydrochloridu 88 — 93°.

Příklad 4

14-Desoxy-14-[4-(2-diethylaminoethoxy)-fenylmerkapt]acetoxidyhydro-mutilin

a) 14-Desoxy-14-tosyloxyacetoxidyhydro-mutilin

Způsob α)

K roztoku 8,86 g dihydropleuromutilinu v 30 ml suchého pyridinu se najednou za prudkého míchání při —15° přidá 6,10 g p-toluensulfochloridu. Míchá se 2 hodiny při —15° a pak hodinu při 0°. Pak se nalije na ledovou vodu a produkt se vyjme do methylenchloridu. Organická fáze se za chlazení promyje postupně ledovou vodou a pak nasyceným roztokem kyselého uhlíčitane sodného. Vysušením síranem sodným a odpařením se získá produkt jednotný podle chromatografie v tenké vrstvě s teplotou měknutí 78 — 80°.

Způsob β)

0,53 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu se hydrogenuje v 10 ml octanu ethylna-

tého za použití 0,10 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru za atmosférického tlaku a za teploty místnosti. Vypočtené množství vodíku je vázáno asi po jedné hodině. Roztok se zbaví filtrací katalyzátoru a odpaří ve vakuu. Teplota měknutí 78 — 80°.

b) 14-Desoxy-14-{4-hydroxyfenylmerkapt-
to}acetoxydihydromutilin

6,00 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxydihydromutilinu se rozpustí v 15 ml ethylmethylketonu. Do tohoto roztoku se pod dusíkem přidá 1,60 g thiohydrochinonu. Pak se za chlazení ledem a míchání přidá roztok 0,35 gramu sodíku v 25 ml bezvodého ethanolu a pak se ještě míchá 5 hodin za teploty místnosti. Zpracuje se okyselením reakční směsi 10% kyselinou octovou (pH 4,5) a s následným odpařením ve vakuu. Odparek se vyjme do octanu ethylnatého, pak se přidá voda a extrahuje čtyřikrát octanem ethylnatým. Spojené organické fáze se jednou promyje vodou, vysuší síranem sodným a odpaří ve vakuu. Látka krystaluje z chloroformu a hexanu a má teplotu tání 191 — 194°.

c) 14-Desoxy-14-[4-{2-diethylaminoethoxy}fenylmerkapt-
o]acetoxydihydromutilin

14-Desoxy-14-(4-hydroxyfenylmerkapt-
o)acetoxydihydromutilin se uvádí v reakci s hydrochloridem diethylaminoethylchloridu podle analogie předcházejících příkladů za tvorby sloučeniny uvedené v nadpisu.

Příklad 5

14-Desoxy-14-[3-{dimethylaminoethylmerkapt-
o}fenylmerkapt-
o]acetoxydihydromutilin

0,57 g dithioresorcinu se pod dusíkem rozpustí v roztoku 46 mg sodíku v 5 ml bez-

vodého ethanolu. Pak se při dobrém míchání přikape roztok 1,59 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxydihydromutilinu v 10 ml ethylmethylketonu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se vyjme do octanu ethylnatého, promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří se. Surový produkt se vyjme do roztoku 74 mg sodíku v 15 ml bezvodého ethanolu a po přidání 0,94 g dimethylaminoethylchloridhydrochloridu se zahřívá 5 hodin pod zpětným chladičem. Pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu (velikost zrna 0,05 — 0,2 mm) směsí chloroformu a methanolu (1:2).

Příklad 6

Podle analogie příkladu 3 se za použití přiměřených výchozích látek v odpovídajících množstvích dospěje k následujícím sloučeninám:

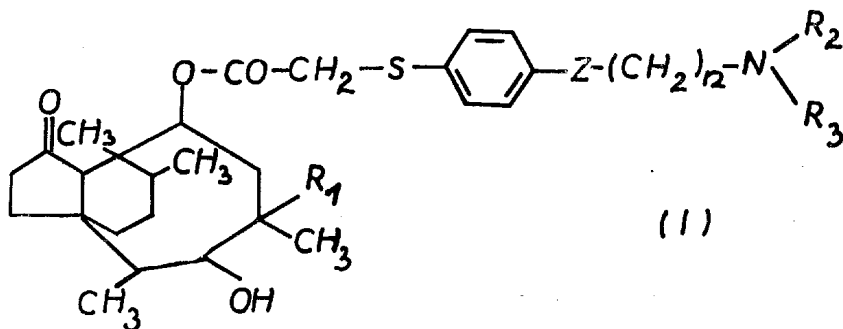
a) 14-desoxy-14-{4-[3-(N-piperidino)propoxy]fenylmerkapt-
o}acetoxydihydromutilin;

b) 5,33 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxydihydromutilinu se způsobem podle příkladu 4b uvádějí v reakci s 1,57 g 2-merkaptofenolu a 0,25 g sodíku v 10 ml bezvodého ethanolu a tam uvedeným způsobem zpracují. 14-Desoxy-14-(2-hydroxyfenylmerkapt-
o)acetoxydihydromutilin krystaluje z chloroformu s bodem tání 150 — 152° a reakcí s hydrochloridem diethylaminoethylchloridu podle analogie příkladu 3 vznikne 14-desoxy-14-[2-{2-diethylaminoethoxy}fenylmerkapt-
o]acetoxydihydromutilin.

c) 14-desoxy-14-[3-{diethylaminoethylmerkapt-
o}fenylmerkapt-
o]acetoxydihydromutilin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

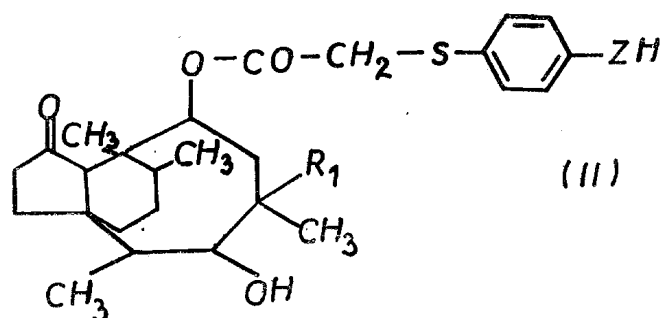
1. Způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I,



kde

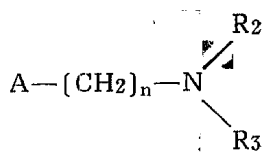
R₁ je ethylová nebo vinylová skupina,
n je celé číslo 2 nebo 3,
Z značí atom kyslíku nebo síry,
R₂ a R₃ každý značí alkylovou skupinu
s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R₂ a R₃ společně s atomem dusíku tvoří piperidinový kruh, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II,



kde

R_1 a Z mají výše uvedené významy, uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,

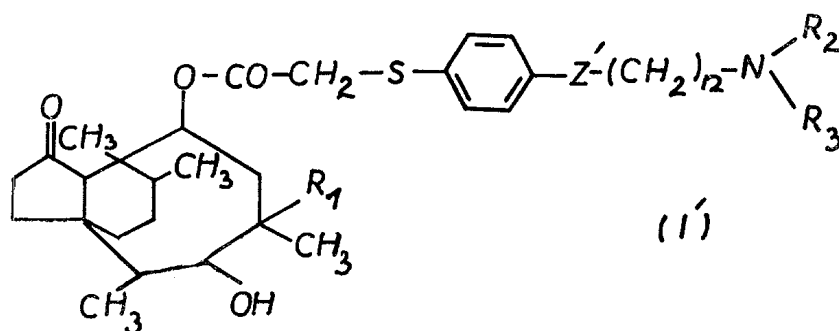


(III),

kde

n , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy a A je kyselinový zbytek reaktivního esteru a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převádějí na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

2. Způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I',



kde

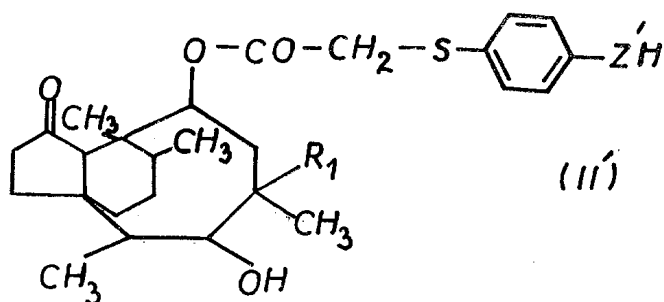
R_1 je ethylová nebo vinylová skupina,

n je celé číslo 2 nebo 3,

Z' značí atom kyslíku,

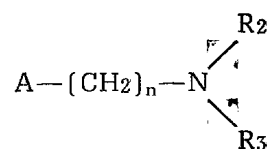
R_2 , jakož i R_3 každý značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

R_2 a R_3 společně s atomem dusíku značí piperidinový kruh, jakož i jejich adičních soli s kyselinami a kvartérních soli, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II',



kde

R_1 a Z' mají výše uvedené významy, uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



(III),

kde

n, **R₂** a **R₃** mají výše uvedené významy a **A** je kyselinový zbytek reaktivního esteru, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I' se popřípadě převádějí na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

3. Způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I' podle bodu 2, kde **R₁**, **n** a **Z'** mají významy uvedené v bodě 2 a **R₂** a **R₃** společně s atomem dusíku tvoří piperidinový kruh, a jejich adičních solí s kyselinami, jakož i kvartérních solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II', uvedená v bodě 2, kde **R₁** a **Z'** mají významy uvedené v bodě 2, uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce III, kde **n** a **A** mají významy uvedené v bodě 2 a **R₂** a **R₃** mají výše uvedený význam, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I' se popřípadě převádějí na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

4. Způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I podle bodu 1, kde **R₁** a **n** mají významy uvedené v bodě 1, **Z** značí atom síry, **R₂** a **R₃** každý značí alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo **R₂** a **R₃** společně s atomem dusíku značí piperidinový kruh, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde **R₁** má význam uvedený v bodě 1 a **Z** má výše uvedený význam, uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce III, kde **A** a **n** mají významy uvedené v bodě 1 a **R₂** a **R₃** mají výše uvedené významy a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převádějí na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.