

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 831367 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **831367**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07C

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **21.04.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **21.04.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **29.10.1983**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

28.04.1982 AT 1651/82 24.11.1982 AT 4270/82

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Berner, Heinz, Österreich, ITÄVALTA, (AT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

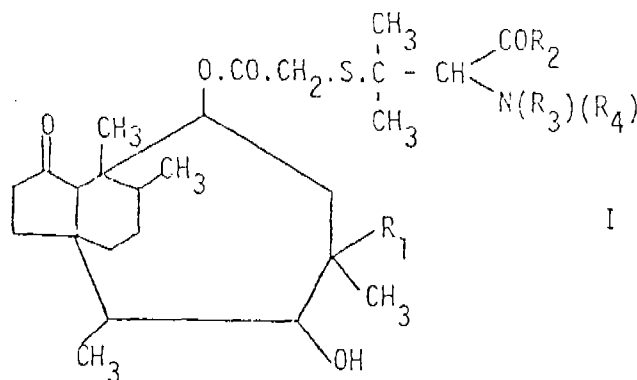
Pleuromutilliinijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmä ja farmaseuttinen käyttö

Pleuromutillinderivat, deras framställningsförfarande och farmaceutiska användning

Pleuromutilliinijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmä ja farmaseuttinen käyttö

Tämä keksintö koskee pleuromutilliinijohdannaisia, niiden valmistusmenetelmiä, niitä sisältäviä farmaseuttisia seoksia ja niiden käyttöä farmaseuttisina aineina, erityisesti antibakteerisesti aktiivisina antibiootteina ja ehdottomia anaerobeja vastaan.

Erityisemmin keksintö koskee kaavan I mukaisia yhdisteitä



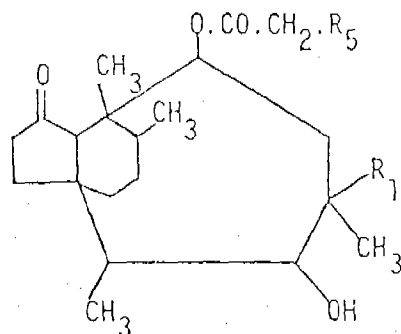
jossa

R_1 vastaa etyyliä tai vinyyliä

R_2 vastaa alempaa alkoksiryhmää, aminoryhmää, alempaa alkyyliaminoryhmää, joka voi olla substituutumaton tai substituoitunut amino-, alemmalla alkyyliamino-, di-(alempi)-alkyyliamino- tai hydroksiryhmällä, di-(alempi)-alkyyliaminoryhmää tai viisi- tai kuusijäsenistä, tyydyttynyttä heterosykliä, joka sisältää yhden tai kaksi tyyppiä heteroatomeina ja joka voi olla substituutumaton tai substituoitunut alemmalla alkyyllillä, ja

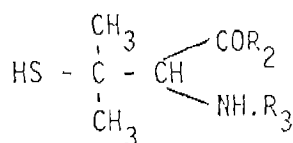
R_3 ja R_4 vastaavat riippumattomasti vetyä tai alempaa alkyyliä vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternaarisen suolan muodossa.

Kaavan I mukainen yhdiste voidaan saada antamalla kaavan II mukaisen yhdisteen



II

reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,



III

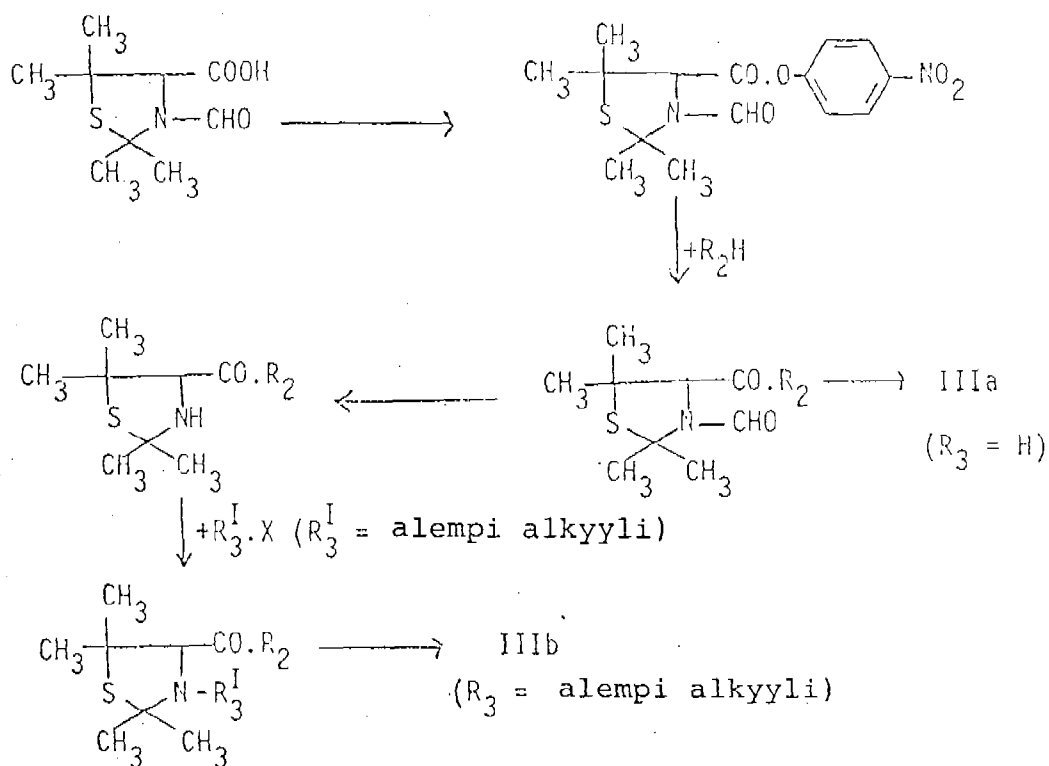
joissa R_1 , R_2 ja R_3 ovat kuten kaavalle I on määritetty ja R_5 vastaa klooria, bromia tai OSO_2R_6 , jossa R_6 on alkyyli tai aryyli, ja haluttaessa edelleen mono- tai dialkyloimalla näin saatu yhdiste, jossa R_3 vastaa vetyä tai edelleen monoalkyloimalla näin saatu yhdiste, jossa R_3 vastaa alempaa alkyyliä.

II:n reaktio III:n kanssa suoritetaan tavanomaisesti, esim. liuottamalla kaavan III mukainen yhdiste liuokseen, jossa on natriumia vedettömässä alemmassa alkanolissa, kuten etanolissa tai metanolissa, ja lisäämällä sitten kaavan II mukainen yhdiste inertissä liuottimessa, kuten alifaattisessa ketonissa, esim. metyylietyyliketonissa, tai asetonissa. Reaktiolämpötilat ovat esim. huoneen lämpötilan ja reaktioseoksen kiehumispisteen välillä, erityisesti $25-55^{\circ}\text{C}$.

Reaktiotuotteen alkylointi suoritetaan tavanomaisesti, esim. kuten ovat kuvanneet C.A. Böhler ja D.E. Pearson julkaisussa Survey of Organic Chemistry, Wiley Interscience. Alkylaatioaste riippuu käytetyn alkylointiaineen määrästä. Monoalkyloituja tuotteita saadaan edullisesti käyttämällä ekvivalenttista määrää alkylointiainetta, dialkyloituja tuotteita reaktiolla alky-

lointiaineyylimäärän kanssa. Lopputuotteet voidaan eristää ja puhdistaa tunnetuilla menetelmillä. Kaavan I mukaiset tuotteet voidaan saada talteen vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternaarisen suolan muodossa tavanomaisella menetelmällä. Vapaan emäksen muodot voidaan muuttaa tavanomaisesti suolamuodoiksi ja päinvastoin.

Kaavojen II ja III välituotteet ovat joko tunnettuja tai saatavissa analogisesti tunnettujen menetelmien mukaan. Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan saada esim. seuraavan reaktiokaavion mukaan käyttäen kyseiselle reaktiolle sopivia olosuhteita.



Kaavan I mukaiset yhdisteet ja vastaavat lähtöaineet sisältävät asymmetrisen hiilen ja voivat siten esiintyä diastereoisomeereinä ja niiden seoksina, jotka voidaan erottaa tavanomaisesti. Optisesti aktiivisien

lähtöaineiden käyttö johtaa vastaaviin lopputuotteisiin. Keksintö koskee sekä isomeerejä että niiden seoksia, ja viittaus tehdään jälkimmäiseen ellei toisin ole mainittu. Yhdisteet, jotka ovat oleellisesti "D"-muodossa, ovat erityisen kiinnostavia.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on kemoterapeuttista aktiivisuutta. Erityisesti niillä on antimikrobista aktiivisuutta, kuten on osoitettu in vitro sarjalla laimennustestejä käyttäen erilaisia bakteerisukuja, kuten esim. *Staph. aureus*, -*epidermidis*, *Strept. pyogene* -*aranson*, -*pneumoniae*, -*faecalis*, *Aerococcus viridans*, *Haemophilus* spp. ja *Neisseria gonorrh.* konsentraatioissa, jotka olivat välillä 0,06-50 $\mu\text{g/ml}$ ja in vivo hiiritesteillä. Erityisesti inhibiatioaktiivisuutta havaitaan testeissä, joissa käytetään *Mycoplasma*-sukuja, esim. *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae* ja *Ureaplasma urealyticum* sekä *Chlamydia*-sukuja, esim. *Chlamydia trachomatis* konsentraatioissa, jotka olivat välillä 0,02-5 $\mu\text{g/ml}$. Keksinnön mukaisia yhdisteitä esitetään siksi käytettäväksi antibakteerisesti aktiivisina antibiootteina.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on myös aktiivisuutta ehdottomia anaerobeja vastaan, kuten on osoitettu in vitro sarjalaimennuskokeilla ja in vivo hiiriko-keilla. In vitro aktiivisuudessa havaittiin konsentraatio 0,008-50 $\mu\text{g/ml}$ erilaisia sukuja vastaan, kuten *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomic*, *Bacteroides vulgatus*, *Sphaerophorus varius*, *Sphaerophorus freundii*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus* ja *Sphaerophorus necrophorus*. In vivo testeissä saatiin tyydyttäviä tuloksia annostuksilla, jotka olivat välillä 10-300 mg/kg ruumiinpainoa p.o. tai s.c. Yhdistettä esitetään siksi käytettäväksi ehdottomien anaerobien aiheuttamia infektioita vastaan.

Osoitettu päivittäinen annostusmuoto on
n. 0,1 - 3 g, erityisesti 1-3 g ja sisäiseen hoitoon
sopivat annostusmuodot käsittävät n. 25 - 1500 mg yhdis-
tettä seoksessa kiinteään tai nestemäisen farmaseuttisen
kantaja-aineen tai laimentimen kanssa.

Yhdisteitä voidaan käyttää vapaan emäksen muo-
dossa tai kemoterapeuttisesti hyväksyttävän happoaddi-
tio- ja kvaternaarisen suolan muodossa. Sellaisilla suo-
lamuodoilla on samanlaista aktiivisuutta kuin vapaan
emäksen muodoilla.

Esimerkkejä sopivista happoadditiosuoloista ovat
vetyfumaraatti, fumaraatti, naftaliini-1,5-sulfonaatti
ja erityisesti vetykloridi. Yhdisteet voidaan antaa
oraalisesti tai parenteraalisesti ja sekoittaa tavan-
omaisiin kemoterapeuttisesti hyväksyttäviin laimentii-
miin ja kantajiin, ja mahdollisesti muihin täyteainei-
siin, ja antaa esim. tabletteina, kapseleina tai injek-
toitavina valmisteina.

Sellaiset seokset muodostavat myös osan keksin-
nöstä.

Keksintö koskee siksi myös menetelmää baktee-
rien ja ehdottomien anaerobien voittamiseksi, ja se
käsittää tällaisen käsittelyn tarpeessa olevalle tehok-
kaan, kaavan I mukaisen yhdisteen, tai sen kemotera-
peuttisesti hyväksyttävän happoadditio- tai kvaternaa-
risen suolan ja sellaisten, kemoterapeuttisena aineina
käytettävien yhdisteiden, erityisesti antibakteerisesti
aktiivisten antibioottien ja aineiden, antamisen ehdot-
tomien anaerobien aiheuttamia infektioita vastaan.

Alempi alkyyli (tai alkoksi) on erityisesti
 C_{1-4} -alkyyli (tai alkoksi) ja $R_3:n$ ja $R_4:n$ tapaukses-
sa erityisesti metyyli (metoksi). Esimerkkejä heterosyk-
leista, kuten R_2 , ovat pyrrolidiini, imidatsolidiini,
pyratsolidiini, piperidiini tai erityisesti piperat-
siini, ja nämä voivat olla substituoituneita alemmal-
la alkyyllillä, erityisesti metyyllillä.

Erityinen yhdisteryhmä on se, jossa kaavassa I

R_2 edustaa alempaa alkoksiryhmää, aminoryhmää, alempaa alkyyliminoryhmää, joka on substituotumaton tai substituotu hydroksi-, amino- tai di-(alempi)-alkyliminoryhmällä, piperatsiini-, 4-(alempi)-alkyyliminoryhmällä,

ja R_1 , R_3 ja R_4 ovat kuten kaavalle I on määritetty, vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternäärisen suolan muodossa.

Edelleen ryhmä sisältää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

R_2 edustaa alempaa alkoksi-, amino-, mahdollisesti amino- tai hydroksiryhmää, joka on substituotunut alemmalla alkyylimino- tai di(alempi)-alkyliminoryhmällä, ja

R_1 , R_3 ja R_4 ovat kuten kaavalle I on määritetty, vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternäärisen suolan muodossa.

Edelleen ryhmä sisältää kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa

R_2 edustaa alempaa alkoksi-, amino-, mahdollisesti amino- tai hydroksiryhmällä substituotua alempaa aminoryhmää, di-(alempi)-alkyliminoryhmää tai 5- tai 6-jäsenistä tyydyttynyttä heterosykliryhmää, jossa on yksi tai kaksi typpeä heteroatomeina ja joka voi olla substituotumaton tai substituotu alemmalla alkyylillä, vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternäärisen suolan muodossa.

Edelleen ryhmä sisältää yhdisteet, joissa

R_2 edustaa amino-, alempaa alkyylimino- tai alkoksiryhmää ja

R_3 ja R_4 edustavat riippumattomasti vetyä tai alempaa alkyyliä, erityisesti metyyliä, vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternäärisen suolan muodossa.

Kaksi erityisen edullista yksityistä yhdistettä ovat 14-0-[(1-amino-1-metyyliaminokarbonyyli-2-metyylipropaan-2-yyli)-tioasetyyli]dihydromutiliini ja sen vetykloridi sekä erityisesti 14-0-[(1-amino-1-metyyliaminokarbonyyli-2-metyylipropaan-2-yyli)-tioasetyyli]-mutiliini ja sen vetykloridi.

Esimerkki 1: 14-0-[(1-amino-1-(2-hydroksietan-1-yyliaminokarbonyyli)-2-metyylipropaan-2-yyli)tioasetyyli]-mutiliini-hydrokloridi

2 g 3-metyyli-3-merkaptio-2-aminobutyryihappo-(2-hydroksietyyli)-amidia, 4,63 g pleuromutiliini-22-0-tosylaattia ja 3,73 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia pannaan heterogeeniseen seokseen, jossa on 45 ml 1N NaOH ja 100 ml dikloorimetaania. Kun reaktio on edennyt 3 tuntia, dikloorimetaanifaasi erotetaan ja jalostetaan. Raaka tuote puhdistetaan edelleen kromatografisesti silikageelillä (eluentti: $\text{CCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/1) ja saadaan amorfinen otsikon tuote.

Esimerkki 2: (D)-14-0-[(1-amino-1-karbometoksi-2-metyylipropaan-2-yyli)-tioasetyyli]mutiliini-vetykloridi

4 g D-penisillamiinimetyyliesteri-vetykloridia pannaan liuokseen, jossa 0-92 g natriumia 70 ml:ssa metanolia ja annetaan seistä 1 tunti 25°C lämpötilassa, tiolaattisuolan täydelliseksi muodostumiseksi. Tähän liuokseen lisätään sitten 10,6 g pleuromutiliini-22-0-tosylaattia, joka on liuotettu 100 ml:aan metyylietyyliketonia. Kun reaktio on edennyt 24 tuntia 25° lämpötilassa, tuote jalostetaan tavanomaisesti ja käsitellään kromatografisesti silikageelillä (eluentti: tolueeni/etyyliasetaatti: 1/1), jolloin saadaan otsikon tuote, sp. 133° .

Seuraavat yhdisteet voidaan saada analogisesti tai kuten muutoin on aiemmin kuvattu.

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysikaaliset tiedot
3	C ₂ H ₅	-NH.CH ₂ CH ₂ OH	H	H	Amorfinen
4	-CH=CH ₂	-NH ₂	H	H	- " -
5	- " -	-NH.CH ₃	H	H	- " -
6	- " -	-NH.CH ₂ CH ₂ .NH ₂	H	H	- " -
7	- " -	-O.CH ₃	H	H	- " - (L)
8	- " -	-O.CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	- " -
9	C ₂ H ₅	-NH.C ₂ H ₅	CH ₃	H	- " -
10	C ₂ H ₅	-NH ₂	CH ₃	H	- " -
11	C ₂ H ₅	-NH.C ₂ H ₅	H	H	- " -
12	CH=CH ₂	-NH.CH ₃	CH ₃	H	- " -
13	CH=CH ₂	-NH.CH ₂ CH ₂ .N $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ / \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	H	H	- " -
14	C ₂ H ₅	-N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ / \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	H	H	- " -
15	C ₂ H ₅	-NH.CH ₃	H	H	- " -
16	CH=CH ₂	-N  N-CH ₃	H	H	- " -
17	C ₂ H ₅	- " -	H	H	- " -
18	C ₂ H ₅	-N  NH	H	H	- " -
19	CH=CH ₂	-OCH ₃	CH ₃	H	- " -
20	C ₂ H ₅	-NH ₂	H	H	- " -

Esimerkki 21: 14-0-[(1-dimetyyliamino-1-karbometoksi-2-metyyllipropaan-2-yyli)tioasetyyli]mutiliini-vetykloridi

5 Liuosta, jossa on 1,04 g 14-0-[(1-amino-1-karbometoksi-2-metyyllipropaan-2-yyli)tioasetyyli]mutiliini-vetykloridia, 0,29 g kaliumkarbonaattia ja 0,53 g dimetyylisulfaattia 15 ml:ssa dimetyyliformamidia, lämmitetään 10 minuuttia 100°C:ssä. Tavanomaisen jalostuksen ja silikageelillä suoritettua kromatografista käsitte-

10 lyn jälkeen (eluentti:heksaani/etyyliasetatti: 3/2) saadaan otsikon tuote.

Seuraavat yhdisteet voidaan saada analogisesti tai kuten muutoin on aiemmin kuvattu.

15

20

Esim.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fysikaalliset tiedot
22	CH=CH ₂	-OCH ₃	CH ₃	H	
23	C ₂ H ₅	-NH.CH ₃	CH ₃	H	- " -
24	C ₂ H ₅	-NH.C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	- " -
25	C ₂ H ₅	-NH ₂	CH ₃	CH ₃	- " -
26	C ₂ H ₅	-NH ₂	CH ₃	H	- " -
27	CH=CH ₂	-NH.CH ₃	CH ₃	H	- " -

Esimerkki 28: (D)-14-0-(1-amino-(1-metyyliaminokarbonyyli)-2-metyylipropan-2-yyli)tioasetyyli-
mutiliini-vetykloridi

5 Liuokseen, jossa on 13,54 g D-penisillamiini-ase-
toniadduktia (F.Asinger, K. Gluzek, Monatsh. f. Chemie
114, 47-63 (1983)) 300 ml:ssa dioksaania ja 24 ml:ssa
pyridiiniä, lisätään jäähdyttäen 62,5 ml fosgeeniä tolu-
eenissa. Reaktioseosta pidetään 1,5 tuntia 25^o lämpöti-
lassa ja annetaan sitten reagoida 62,5 ml 8,03 molaa-
10 risen liuoksen kanssa metyyliamiinia etanolissa. 1 tun-
nin kuluttua seos suodatetaan ja suodos pestään dikloo-
rimetaanilla. Kun suodos haihdutetaan, saadaan suojat-
tu metyyliamiini, joka uudelleenkiteytetään di-isopro-
pyylieetteristä.

15 $\alpha_D^{20} = 136,8^\circ$; $\alpha_{436}^{20} = 295,8^\circ$ (kumpikin CHCl_3 ,
C = 2 g/100 ml)

Suojaavan ryhmän poisto ja reaktio otsikon yhdisteeksi käyttäen pleuromutiliinitosylaattia tapahtuu analogesti esimerkkien 1 ja 2 kanssa.

$$\alpha_D^{20} = 44^\circ; \alpha_{436}^{20} = 114^\circ \text{ (kumpikin } \text{CHCl}_3, \text{ C} = 11,4 \text{ mg/ml)}.$$

Esim.	Spektri	NMR-spektritit (CDCl ₃)
5	1	7,66 (m, 1H, NH-CO); 5,78 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =9 Hz); 3,75 (m, 2H, CH ₂ -OH); 3,48 (m, 2H, -CH ₂ -NH-); 3,35 (s, 1H, -N-CH-CO); 2,31, 2,19 (s, s, 2 x CH ₃ , (CH ₃) ₁₆ , (CH ₃) ₁₈); 0,9 (d, 3H, (CH ₃) ₁₇ , J = 7,2 Hz); 0,72 (d, 3H, (CH ₃) ₁₅ , J=6,3 Hz).
10	2	5,78 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 3,72 (s, 3H, COOCH ₃); 3,25 (s, 2H, S-CH ₂ -CO); 3,44 (s, 1H, N-CH-CO); 3,35 (m, 1H, H ₁₁).
15	3	7,68 (m, 1H, NH); 5,62 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 3,74 (m, 2H, CH ₂ OH); 3,45 (m, 2H, -CH ₂ NH-); 3,38 (s, 1H, H ₂ N-CH-CO); 1,42, 1,45 (s, s, 2 x CH ₃ , -S-C(CH ₃) ₂ -); 3,26 (s, 2H, S-CH ₂ -CO).
20	4	5,76 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 7,1 (b, 1H, NH); 3,35 (s, 1H, NH-CH-CO); 3,5 (m, 1H, H ₁₁); 3,25 (s, 2H, S-CH ₂ -CO).
20	5	7,25 (m, 1H, NH); 5,78 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 3,35 (s, 1H, N-CH-CO); 2,85 (d, 3H, N-CH ₃ , J=4,5 Hz); 1,5 (s, 6H, 2 x CH ₃ , -S-C(CH ₃) ₂ -).
25	6	5,76 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H13,H14} =8,1 Hz); 3,3 (s, 1H, N-CH-CO); 3,4-3,5 (m, 5H, -N-CH ₂ , H ₁₁ , S-CH ₂ -CO); 2,84 (t, 2H, -N-CH ₂ -, J=6,3 Hz); 7,52 (m, 1H, NH).
25	7	5,78 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 3,72 (s, 3H, COOCH ₃); 3,46 (s, 1H, N-CH-CO); 3,25 (s, 2H, S-CH ₂ -CO); 3,36 (d, 1H, H ₁₁ , J _{H11,H10} =6,3 Hz).
30	8	5,8 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =8,1 Hz); 4,15 (t, 2H, O-CH ₂ , J=6,3 Hz); 3,35 (m, 1H, H ₁₁); 3,28 (s, 2H, S-CH ₂ -CO); 3,45 (s, 1H, N-CH-CO).
35	9	5,52 (d, 1H, H ₁₄ , J _{H14,H13} =9 Hz); AB-systeemi: $\nu_A = 3,29$, $\nu_B = 3,42$, S-CH ₂ , CO, J _{AB} =15 Hz); 3,45 (m, 1H, H ₁₁); 3,14 (m, 2H, N-CH ₂ CH ₃); 2,82 (s, 1H, CO-CH-NHCH ₃); 2,2 (s, 3H, N-CH ₃).

- 10,26 7,15 (m, 1H, NH); 5,62 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} = 9 Hz); 3,42 (m, 1H, H_{11}); 2,85 (s, 1H, CO-CH-NHCH₃); 2,40, 2,42 (s, s, 3H, NHCH₃); 1,43, 1,48 (s, s, 6H, S-C(CH₃)₂).
- 5 11 7,25 (b, 1H, NH); 5,63 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} = 9 Hz); 3,32 (s, 1H, CO-CH-NH₂); 3,24 (AB-systeemi, 2H, S-CH₂-CO, J_{AB} =16 Hz).
- 12,27 7,0 (m, 1H, NH); 5,74 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} = 9 Hz); 3,38, 3,40 (s, s, 1H, CO-CH-NHCH₃); 2,83, 2,86 (s, s, 3H, CO-NHCH₃); 2,32, 2,44 (s, s, 3H, -NHCH₃).
- 10 13 7,45 (b, 1H, NH); 5,77 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} = 9 Hz); 3,31 (s, 1H, CO-CH-NH₂); 3,3 (m, 2H, CO-NH-CH₂); 2,55 (q, 4H, N-(CH₂-CH₃), J = 8 Hz); 1,44 (s, 6H, S-C(CH₃)₂-); 1,02 (t, 6H, N-(CH₂-CH₃)₂).
- 15 14 5,61 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} =9 Hz); 3,86, 3,88 (s, s, 1H, CO-CH-NH₂); 3,43 (d, 1H, H_{11} , J_{H11H10} =7 Hz); 3,24, 3,26 (s, s, S-CH₂-CO), 2,98, 3,15 (s, s, 2x3H, N-(CH₃)₂); 1,38 (s, 6H, S-C(CH₃)₂-).
- 20 15 7,3 (b, 1H, NH); 5,64 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} = 9 Hz); 3,38 (s, 1H, CO-CH-NH₂); 3,45 (d, 1H, H_{11} , J_{H11H10} =7 Hz); 2,82, 2,88 (s, s, 2x3H, N-(CH₃)₂); AB-systeemi: ν_A =3,2, ν_B =3,4, J_{AB} =16 Hz, S-CH₂-CO); 1,45, 1,49 (s, s, 2x3H, S-C(CH₃)₂-).
- 25 16 5,75 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} =9 Hz); 3,84, 3,88 (s, s, 1H, CO-CH-NH₂); 3,7 (m, 4H, N-(CH₂)₂-); 3,38 (m, 1H, H_{11}); AB-systeemi: ν_A =3,21, ν_B =3,29, S-CH₂-CO, J_{AB} =16 Hz); 2,32 (s, 3H, N-CH₃).
- 30 17 5,61 (d, 1H, H_{14} , J_{H14H13} =9 Hz); 3,84, 3,86 (s, s, 1H, COCH-NH₂); 3,7 (m, 4H, N-CH₂); 2,4 (m, 4H, N-CH₂); 2,31 (s, 3H, N-CH₃); 1,36 (s, 6H, S-C(CH₃)₂-); 3,41 (d, 1H, H_{11} , J_{H11H10} =7 Hz).
- 35

- 18 5,61 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14H13}=8,75$ Hz); 3,85, 3,87 (s, s, 1H, $CO-CH-NH_2$); 3,6 (m, 4H, $>N-CH_2$); 2,9 (m, 4H, $>N-CH_2$); 3,42 (d, 1H, H_{11} , $J_{H11H10}=6,25$ Hz); 2,4 (m, 1H, H_{10}).
- 5 19,22 5,75 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14,H13} = 8,1$ Hz); 3,76 (s, 3H, $COOCH_3$); 3,15 (s, 1H, $N-CH-CO$); 3,32 (s, 2H, $S-CH_2-CO$); 2,38 (s, 3H, $N-CH_3$).
- 20 7,2 (m, 1H, NH); 5,66 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14H13}=8,1$ Hz); 3,42 (d, 1H, H_{11} , $J_{H11H10}=6,3$ Hz); 3,4 (s, 1H, $NH-CH-CO$); AB-systeemi: $\nu_A=3,22$, $\nu_B=3,34$, $J_{AB}=15,3$ Hz); 1,42, 1,48 (s, s, $2 \times 3H$, $S-C(CH_3)_2$); 1,4, 0,96 (s, s, $2 \times 3H$, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$).
- 10 21 5,77 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14,H13}=8,1$ Hz); 3,72 (3, 3H, $COOCH_3$); 3,39 (s, 2H, $S-CH_2-CO$); 3,28 (s, 1H, $N-CH-CO$); 2,42 (s, 6H, $-N(CH_3)_3$); 1,4, 1,2 (s, s, $2 \times CH_3$, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{18}$).
- 15 24 6,38 (m, 1H, NH); 5,62 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14H13}=9$ Hz); AB-systeemi: $\nu_A=3,40$, $\nu_B=3,47$, $S-CH_2-CO$, $J_{AB}=15$ Hz); 3,34 (m, 2H, $N-CH_2-CH_3$); 2,94 (s, 1H, $CO-CH-N(CH_3)_2$); 2,45 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).
- 20 25 5,62 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14H13}=9$ Hz); AB-systeemi: $\nu_A=3,39$, $\nu_B=3,46$, $S-CH_2-CO$, $J_{AB}=15$ Hz); 2,48 (s, 6H, $N-(CH_3)_2$).
- 25 28 5,76 (d, 1H, H_{14} , $J_{H14,H13}=8,5$ Hz); 3,35 (s, 1H, $H_2N-CH-CO$); 2,825 (d, 3H, $NHCH_3$, $J=5H_3$); AB-systeemi- $CO-CH_2-S$ -ryhmä viivojen 3,29; 3,23; 3,2; 3,14 sijainti.

Vaaditut uudet lähtöaineet voidaan saada seuraavasti:

A) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappo(2-hydroksietyyli)amidi (esimerkkeihin 1, 3):

5 a) 2,2,5,5-tetrametyyli-3-formyyli-4-(4-nitrofenyylioksikarbonyyli)tiatsolidiini

21,7 g penisillamiinin N-formyyli-suojattua asetoniadduktia, 14,6 g 4-nitrofenolia ja 22,7 g N,N'-disykloheksyylikarbodimidiä liuotetaan etyyliasetaattiin ja pidetään 25^o lämpötilassa 24 tuntia. Jalostuksen 10 silikageelillä suoritettun kromatografisen käsittelyn jälkeen (eluentti: heksaani/etyyliasetaatti = 2/1) saadaan väritön öljy, joka kiteytyy.

15 NMR (CDCl₃): 8,35 (s, 1H, N-CHO), 8,2 (d, 2H, arom. H, J = 8 Hz), 7,25 (d, 2H, arom. H, J=8 Hz), 4,92 (s, 1H, N-CH-CO), 1,92 (s, 6H, 2 x CH₃), 1,6, 1,75 (s, s, 2 x CH₃).

b) 2,2,5,5-tetrametyyli-3-formyyli-4-hydroksietyyliaminokarbonyylitiatsolidiini

20 Liuosta, jossa on 1,3 g 2,2,5,5-tetrametyyli-3-formyyli-4-(4-nitrofenyylioksikarbonyyli)tiatsolidiinia ja 0,48 ml etanoliamiinia 50 ml:ssa bentseeniä pidetään 25^o lämpötilassa 20 tuntia. Sakan suodatuksen jälkeen bentseeniliuos konsentroidaan haihduttamalla ja 25 jäännös otetaan etyyliasetaattiin. Jäljelle jääneen 4-nitrofenolin poistamiseksi liuosta ravistellaan toistuvasti veden kanssa ja haihdutetaan kuiviin. Silikageelillä suoritettun kromatografisen käsittelyn jälkeen (eluentti CHCl₃/CH₃OH = 7/1) saadaan otsikon tuote värit- 30 tömänä öljynä.

NMR (CDCl₃): 1,46, 1,6, 1,92, 1,97 (s, s, s, s, 4 x 3H, CH₃), 5,66 (s, 1H, N-CH-CO), 3,45 (m, 2H, -CH₂-N-), 3,7 (m, 3H, CH₂-O-, OH), 8,35 (s, 1H, H-C=O), 7,17 (t, 1H, -NH-CO, J=5,4 Hz).

35

c) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappo-(2-hydroksietyyli)amidi

2,6 g 2,2,5,5-tetrametyyli-3-formyyli-4-hydroksietyyliaminokarbonyylitiatsolidiiniä pannaan 150 ml:aan metanolipitoista HCl ja pidetään 25° lämpötilassa 18 tuntia. Liuottimen poiston jälkeen jäännös pannaan taas 0,1 N HCl:oon ja seosta lämmitetään 100° lämpötilassa 15 minuuttia. Jalostuksen jälkeen saadaan otsikon tuote va-

10 NMR (D₂O): 3,98 (s, 1H, N-CH-CO), 3,2-3,7 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-OH), 1,47, 1,52 (s, s, 2 x CH₃).

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa analogisesti.

15 B) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappoamidi
(esimerkkiin 4)

NMR (D₂O): 4,0 (s, 1H, H₂N-CH-CO), 1,52, 1,58 (s, s, 2 x CH₃).

20 C) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappometyyliamidi (esimerkkiin 5, 15)

20 NMR (D₂O): 3,84 (s, 1H, H₂N-CH-CO), 2,73 (s, 3H, N-CH₃), 1,38, 1,43 (s, s, 2 x CH₃).

25 D) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappo-(2-aminoetyyli)amidi (esimerkkiin 6)

25 NMR (D₂O): 3,95 (s, 1H, H₂N-CH-CO), 3,1-3,7 (m, 4H, -NH-CH₂-CH₂-NH₂) 1,43, 1,49 (s, s, 2 x CH₃).

E) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappo-(n)-butyyliesteri (esimerkkiin 8)

30 NMR (D₂O): 4,13 (s, 1H, H₂N-CH-CO), 4,25 (t, 2H, -COO-CH₂-), 1,5, 1,56 (s, s, 2 x CH₃).

35 F) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihappo-(2-dietyyliaminoetyyli)-amidi (esimerkkiin 13)

NMR (CDCl₃): 4,0 (s, 1H, NH-CH-CO), 3,7 (m, 2H, CONH-CH₂), 3,3 (m, 2H CH₂-N-(CH₂-CH₃)₂), 1,52, 1,48 (s, s, 2 x CH₃, S-C(CH₃)₂), 1,32 (t, 2 x 3H, N-(CH₂CH₃)₂, J=7,2 Hz).

G) 3-metyyli-3-merkaptto-2-aminobutyyrihapon dime-
tyyliamidi (esimerkki 14)

NMR (D_2O): 4,4 (s, 1H, NH-CH-CO), 3,12, 3,95 (s, s,
2 x 3H, N-(CH₃)₂), 1,44, 1,35 (s, s, 2 x 3H, S-C(CH₃)₂).

5 H) 3-metyyli-3-merkaptto-2-amino-1-(4-metyyli-
piperatsinyyli)-butyyrihappo (esimerkkeihin 16,17)

NMR (D_2O): 3,65 (m, 4H, N-(CH₂)₂), 2,4 (m, 4H, N-(CH₂)₂),
2,32 (s, 3H, N-CH₃), 1,35, 1,44 (s, s, 2 x 3H,
S-C(CH₃)₂).

10 I) 3-metyyli-3-merkaptto-2-amino-1-piperatsinyyli-
butyyrihappo (esimerkkiin 18)

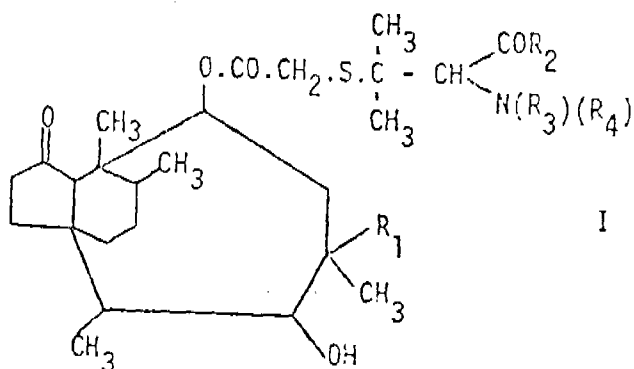
NMR (D_2O): 3,8 (m, 4H, N-(CH₂)₂), 3,3 (m, 4H,
N-(CH₂)₂), 1,46, 1,44 (s, s, 2 x 3H, S-C(CH₃)₂).

Patenttivaatimukset

1. Kaavan I mukaiset yhdisteet

5

10



t u n n e t t u siitä, että

15

R_1 edustaa etyyliä tai vinyyliä

R_2 edustaa alempaa alkoksiryhmää, aminoryhmää, alempaa alkyyliaminoryhmää, joka voi olla substituutumatonta tai substituutunutta amino-, alemmalla alkyyliamino-, di(alempi)-alkyyliamino- tai hydroksiryhmällä,

20

di(alempi)-alkyyliaminoryhmää tai viisi- tai kuusijäsenistä tyydyttynyttä heterosykliä, joka sisältää yhden tai kaksi tyyppiä heteroatomeina, ja joka voi olla substituutumatonta tai substituutua alemmalla alkyylillä, ja R_3 ja R_4 edustavat riippumattomasti vetyä tai alempaa alkyyliä, vapaan emäksen tai happoadditio- tai kvaternaarisuolan muodossa.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste,

t u n n e t t u siitä, että R_2 edustaa alempaa alkoksi-, amino-, mahdollisesti aminolla tai hydroksilla substituotua alempaa alkyyliamino- tai di(alempi)-alkyyliaminoryhmää, ja R_1 , R_3 ja R_4 ovat kuten patenttivaatimuksessa 1 on määritetty, vapaana emäksenä tai happoadditio- tai kvaternaarisuolan muodossa.

30

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R_2 edustaa aminoryhmää,
alempaa alkyyliminoryhmää tai alempaa alkoksiryhmää
vapaana emäksenä tai happoadditio- tai kvaternaarisen
5 suolan muodossa.

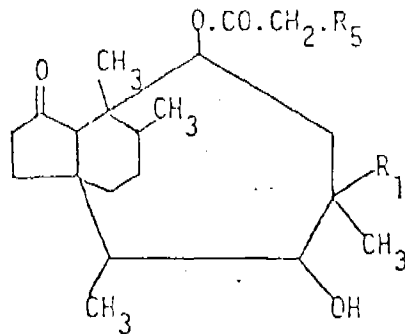
4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen
yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_3 ja R_4 edustavat
vetyä tai alempaa alkyyliä, vapaana emäksenä tai happoaddi-
tio- tai kvaternaarisen suolan muodossa.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste,
t u n n e t t u siitä, että R_3 ja R_4 edustavat vetyä,
vapaana emäksenä tai happoadditiosuolana tai kvater-
naarisena suolana.

6. Yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on
15 14-0-[(1-amino-1-metyyliminokarbonyyli-2-metyylipropaan-
2-yyli)-tioasetyyli]-dihydromutiliini tai 14-0-[(1-ami-
no-1-metyyliminokarbonyyli-2-metyylipropaan-2-yyli)-tioase-
tyyli]-mutiliini vapaana emäksenä tai happoadditio- tai
kvaternaarisen suolan muodossa.

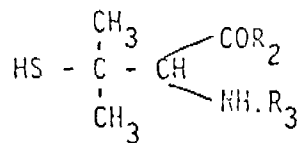
7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-6 mukainen yhdis-
te, t u n n e t t u siitä, että se on (D)-isomeerimuo-
dossa.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen
valmistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsit-
25 tää kaavan II mukaisen yhdisteen



II

reaktion kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,



III

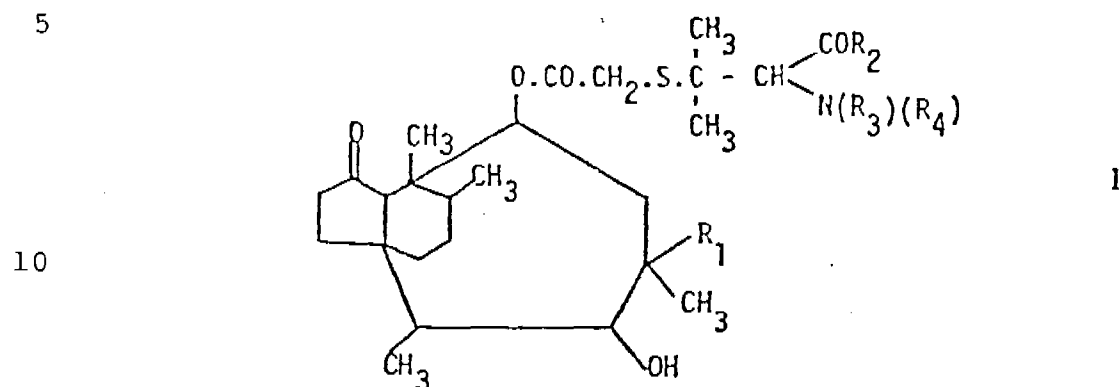
joissa R_1 , R_2 ja R_3 ovat kuten kaavalle I on määritetty, ja R_5 edustaa klooria, bromia tai OSO_2R_6 , jossa R_6 on alkyyli tai aryyli ja haluttaessa edelleen näin saadun yhdisteen mono- tai di-alkyloinnin, kun R_3 edustaa vetyä, tai näin saadun yhdisteen monoalkyloinnin, kun R_3 edustaa alempaa alkyyliä, ja näin saadun yhdisteen talteenoton vapaana emäksenä tai happoadditio- tai kvaternaarisen suolan muodossa.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on vapaana emäksenä tai kemoterapeuttisesti hyväksyttävässä happoadditio- tai kvaternaarisen suolan muodossa käytettäväksi kemoterapeuttisena aineena.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-7 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on vapaana emäksenä tai kemoterapeuttisesti hyväksyttävässä happoadditio- tai kvaternaarisen suolan muodossa käytettäväksi bakteereita ja ehdottomia anaerobeja vastaan.

Patentkrav

1. Föreningar med formeln I



k ä n n e t e c k n a d e därav, att

15 R_1 betecknar etyl eller vinyl,

R_2 betecknaren lägre alkoxigrupp, aminogrupp, lägre alkylaminogrupp, som kan vara osubstituerad eller substituerad med en amino-, lägre alkylamino-, di-(lägre)-alkylamino- eller hydroxigrupp, en di-(lägre)-alkylaminogrupp eller en fem- eller sex-ledig mättad heterocykel, som innehåller en eller två kväven som heteroatomer och som kan vara osubstituerad eller substituerad med lägre alkyl, och

20 R_3 och R_4 oberoende betecknar väte eller lägre alkyl, 25 i form av fri bas eller syraadditions- eller kvartärt salt.

2. Förening enligt patentkravet 1,

k ä n n e t e c k n a d därav, att R_2 betecknar en lägre alkoxi-, amino-, eventuellt amino- eller 30 hydroxisubstituerad lägre alkylamino- eller di-(lägre)-alkylaminogrupp och R_1 , R_3 och R_4 har den i patentkravet 1 angivna definitionen, i form av fri bas eller syraadditions- eller kvartärt salt.

3. Förening enligt patentkravet 1 eller 2,

35 k ä n n e t e c k n a d därav, att R_2 betecknar en

aminogrupp, lägre alkylaminogrupp eller lägre alkoxi-
grupp i form av fri bas eller syraadditions- eller
kvartärt salt.

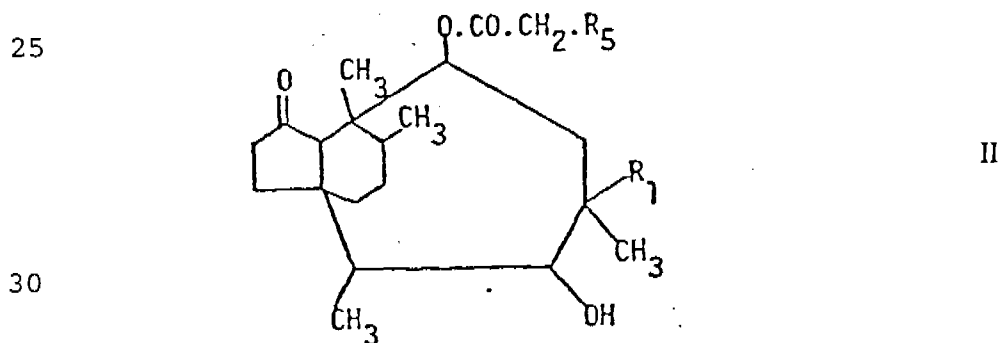
4. Förening enligt något av patentkraven 1-3,
k ä n n e t e c k n a d därav, att R_3 och R_4 betecknar
väte eller lägre alkyl form av fri bas eller syraaddi-
tions- eller kvartärt salt.

5. Förening enligt patentkravet 4,
k ä n n e t e c k n a d därav, att R_3 och R_4 betecknar
väte i form av fri bas eller syraadditions- eller kvartärt
salt.

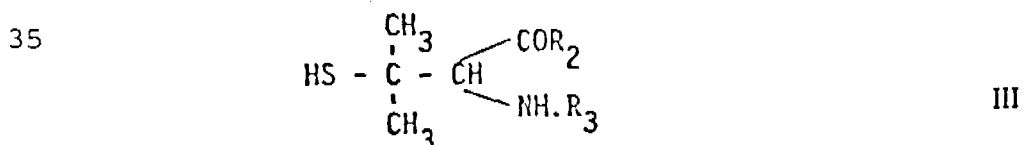
6. Förening, k ä n n e t e c k n a d därav,
att den är 14-0-[(1-amino-1-metylaminokarbonyl-2-
metylpropan-2-yl)-tioacetyl]dihydromutilin eller
14-0-(1-amino-1-metylaminokarbonyl-2-metylpropan-2-yl)-
tioacetyl/mutilin i form av fri bas eller syraadditions-
eller kvartärt salt.

7. Förening enligt något av patentkraven 1-6,
k ä n n e t e c k n a d därav, att den föreligger i
(D)-isomer form.

8. Förfarande för framställning av en förening
enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att det omfattar en reaktion av en förening med formeln II



med en förening med formeln III



varvid R_1 , R_2 och R_3 har den för formeln I angivna definitionen och R_5 betecknar klor, brom eller OSO_2R_6 , vari R_6 är alkyl eller aryl, och om så önskas ytterligare mono- eller di-alkylering av en sålunda erhållen förening, när R_3 betecknar väte, eller ytterligare mono-alkylering av en sålunda erhållen förening, när R_3 betecknar lägre alkyl och utvinning av den sålunda erhållna föreningen i form av fri bas eller syraadditions- eller kvartärt salt.

9. Förening enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av fri bas eller kemoterapeutiskt godtagbart syraadditions- eller kvartärt salt för användning som kemoterapeutiskt medel.

10. Förening enligt något av patentkraven 1-7, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är i form av fri bas eller kemoterapeutiskt godtagbart syraadditions- eller kvartärt salt för användning vid bekämpning av bakterier och obligatora anaerober.