



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

219306
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 10 72

(21) [PV 6701-72]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 05 10 71
(14450/71) a od 25 05 72 (7738/72)
Švýcarsko

(40) Zveřejněno 25 06 82

(45) Vydáno 15 07 85

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

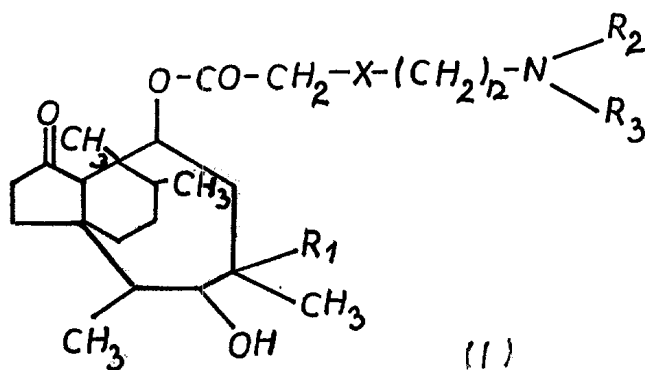
(72) (73)
Autor vynálezu
a současně
majitel patentu

EGGER HELMUT, REINSHAGEN HELLMUTH, VÍDEŇ (Rakousko)

(54) Způsob výroby nových pleuromutilinů

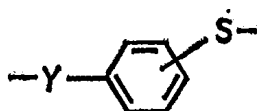
1

Vynález se týká způsobu výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I,



kde

R₁ je ethylová nebo vinylová skupina,
n je celé číslo o hodnotě 2 až 5,
X značí atom síry nebo skupinu



2

kde Y značí atom síry navázaný na muti-
linový zbytek, a

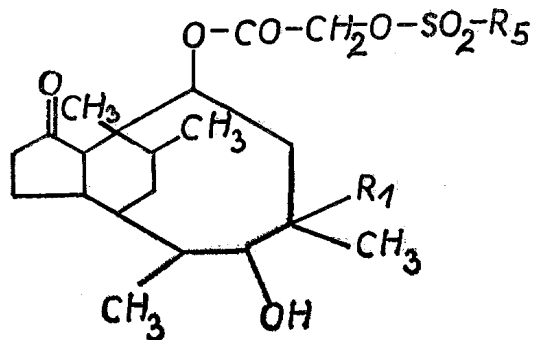
R₂ a R₃ vždy značí alkylovou skupinu s 1
až 10 atomy uhlíku nebo R₂ a R₃ společně
s atomem dusíku tvoří pěti- až sedmičlen-
ný heterocyklický kruh, který může obsa-
hovat jako další heteroatom síru, kyslík ne-
bo skupinu =N-R₄,

kde

R₄ je alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlí-
ku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4
atomy uhlíku,

jakož i jejich adičních solí s kyselinami
a kvartérních solí.

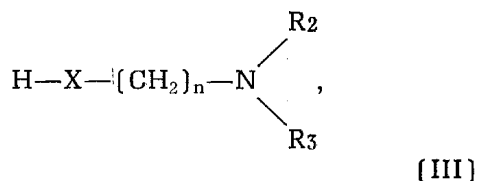
Podle vynálezu se vyrábějí nové pleuro-
mutiliny obecného vzorce I a jejich adiční
solí s kyselinami, jakož i kvartérní soli tak,
že se sloučenina obecného vzorce II,



kde R₁ má výše uvedený význam, a

R₅ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovým zbytkem s 1 až 5 atomy uhlíku,

uveďte v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



kde n, X, R₂ a R₃ mají výše uvedené významy,

a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

Způsob podle vynálezu lze například provádět tak, že se v roztoku sodíku v bezvodém nižším alkoholu, jako ethanolu, rozpustí adiční sůl s kyselinou sloučeniny obecného vzorce III, například hydrohalogenid, nebo volná báze. Do tohoto roztoku se pak přidá roztok sloučeniny obecného vzorce II v inertním rozpouštědle, například v alifatickém ketonu, jako methylethylketonu nebo dimethylketonu. Reakce probíhá s výhodou za teploty místnosti až do teploty varu reakční směsi, zvláště při 25 až 55 °C, a trvá 2 až 12 hodin. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou převádět na své adiční soli s kyselinami nebo opačně.

Ze sloučenin obecného vzorce I se mohou známými způsoby získat odpovídající kvartérní soli.

Alkylové skupiny ve významu symbolů R₂ a R₃ obsahují s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku. Alkylová skupina ve významu symbolu R₄ má s výhodou 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylová skupina ve významu téhož symbolu má s výhodou 2 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky nezávadné adiční soli s kyselinami a kvartérní soli mají při nízké toxicitě zajímavé biologické a zvláště antimikrobiické vlastnosti a lze jich proto použít jako léčiv. Tyto látky vyvíjejí brzdicí účinek vůči růstu bakterií, jak lze doložit zkoumáním in vitro nebo testem na agarových deskách nebo in vivo pokusy na myších za použití různých kmenů bakterií. Tento brzdicí účinek byl zjištěn počínajíc koncentrací přibližně 0,002 až 5 µg/ml, zvláště se zjistil brzdicí účinek vůči mykoplasmatům, který se jevil počínajíc od koncentrace 0,08 až 2,5 µg/ml, proto lze používat sloučeniny vyráběné podle vynálezu jako antibakteriálně účinná antibiotika.

Sloučeniny obecného vzorce I a popřípadě jejich ve vodě rozpustné, fyziologicky nezávadné soli se mohou podávat jako léčiva v přiměřených léčivových formách spolu s anorganickými nebo organickými farmakologicky nezávadnými pomocnými látkami. Například se používá těchto látek jako složek v tobolkách, injekčních nebo vkapávacích přípravcích, jež obsahují množství aktivních látek, která stačí k dosažení optimální hladiny v krvi, to jest asi 10 až 500 mg na tobolku.

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

1. M. hominis II,
2. M. bovis genitalium,
3. M. gallisepticum,
4. M. sp. ISR₁,
5. M. laidlawii,
6. M. hominis I,
7. M. hyorhinis.

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

TABULKA I

Látka	Minimální inhibiční koncentrace v µg/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)acetoxy]-mutilin	62,5	5	1,25	31,25	500	12,5	25
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)acetoxy]mutilin	0,312	0,625	0,039	3,125	15,6	0,195	0,78
14-desoxy-14-[(2-dimethylaminoethylthio)acetoxy]mutilin	1,56	0,31	0,019	3,125	15,625	< 0,97	—
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylamino)acetoxy]mutilin	15,625	5	2,5	31,25	500	3,125	12,5
14-desoxy-14-[(2-piperidinoethylthio)acetoxy]mutilin	1,25	0,39	0,156	6,25	15,6	1,9	—
14-desoxy-14-[(2-morfolinoethylthio)acetoxy]mutilin	—	—	0,97	7,81	—	0,97	7,81

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

fekcích uvedených v těchto tabulkách s DE₉₅, vyjádřeno v $\mu\text{g/kg}$ hmotnosti.

TABULKA II

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

Zkratky mikroorganismů v záhlaví tabulky II mají následující významy:

Strept. haem. = Streptococcus haemolyticus,
Strept. aronson = Streptococcus aronson,
Staph. aureus = Staphylococcus aureus.

Akutní toxicita

Akutní toxicita sloučeniny obecného vzorce I byla zjišťována na myších. Výsledky jsou uvedeny v tabulce III a jsou uvedeny DL₅₀ pro některé sloučeniny.

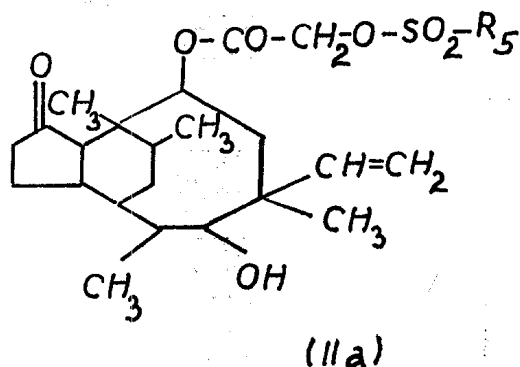
TABULKA III

Látka	DL ₅₀ v mg/kg	
	per os	podkožně
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)acetoxy]mutilin	477,9	197,5
jodid 14-desoxy-14-[(2-trimethylammonioethylthio)acetoxy]mutilinu	727,6	10,62
14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethylthio)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.

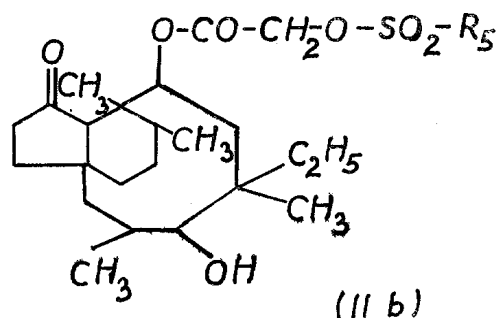
Dále lze sloučeniny podle vynálezu přidávat do pitné vody.

Výchozí látky obecného vzorce IIa,



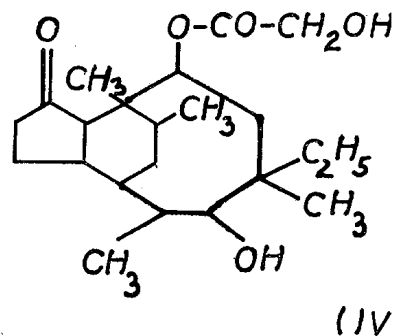
kde R₅ má výše uvedený význam, jsou známé.

Výchozí látky obecného vzorce IIb,



kde R₅ má význam výše uvedený, se mohou získat tak, že se

α) sloučenina vzorce IV



uvádí v reakci se sloučeninou obecného vzorce V,



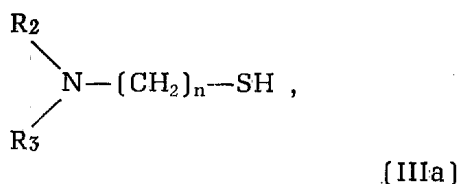
kde R_5 má výše uvedený význam, a A je kyselinový zbytek reaktivního esteru, nebo

β) se sloučenina obecného vzorce IIa redukuje.

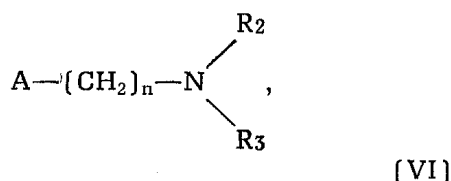
Reakce postupem pod α) se může provádět v inertním rozpouštědle, například v aromatickém uhlovodíku, jako toluenu, benzenu a podobně, s výhodou však v rozpouštědle, které současně působí jako činidlo poutající kyselinu, jako například v pyridinu. Jako sloučenina obecného vzorce V se použije například p-toluensulfochlorid. Reakce může například probíhat za teploty mezi -15 až $-10^\circ C$ a trvá mezi 2 až 4 hodinami.

Hydrogenace postupem uvedeným pod β) se provádí 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.

Sloučeniny obecného vzorce IIIa,

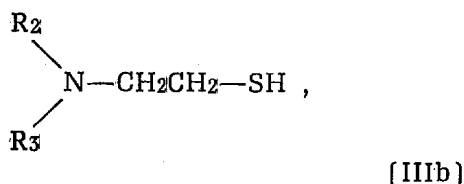


kde n, R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, lze získat reakcí sloučeniny obecného vzorce VI,

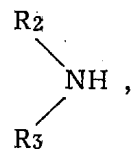


kde n, R_2 , R_3 a A mají výše uvedené významy, s thiomocovinou a následnou alkalickou hydrolýzou vzniklých komplexů.

Sloučeniny obecného vzorce IIIb,

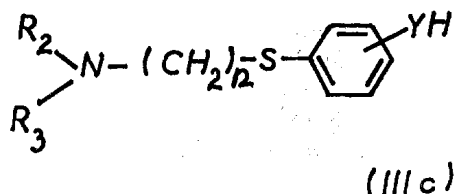


kde R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, lze získat reakcí sloučeniny obecného vzorce VII,

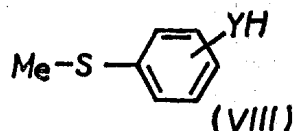


kde R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, s ethylensulfidem.

Sloučeniny obecného vzorce IIIC,



kde R_2 , R_3 , n a Y mají výše uvedené významy, se mohou získat reakcí sloučeniny obecného vzorce VI se sloučeninou obecného vzorce VIII,



kde

Y má výše uvedený význam a

Me značí atom alkalického kovu.

Jestliže výroba výchozích látek není popsána, jsou tyto látky známé nebo je lze vyrobit známými způsoby, popřípadě podle analogie zde popsaných způsobů nebo podle analogie známých způsobů.

Ze sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště výhodné sloučeniny, kde R_1 značí vinylovou skupinu, n je číslo 2, X značí atom síry, R_2 a R_3 vždy značí alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R_2 a R_3 společně s atomem dusíku tvoří pěti- až sedmičlenný heterocyklus, který obsahuje v kruhu kromě atomu dusíku skupinu $=N-R_4$, kde R_4 je alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a to zvláště kyselý fumarát 14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilinu.

V následujících příkladech, které vynález blíže vysvětluje, avšak jeho rozsah nikterak neomezuje, jsou všechny údaje o teplotě uvedeny ve stupních Celsia.

Příklad 1

14-Desoxy-14-[(2-dimethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilin

K roztoku 1,40 g sodíku v 50 ml bezvodého ethanolu se pod dusíkem po částech přidá 2,70 g dimethylaminoethanthiolhydrochloridu sušeného kysličníkem fosforečným.

Pak se za míchání přikape 10,60 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu za tepla rozpuštěného v 30 ml ethylmethylketonu. Reakční směs se míchá ještě 4 hodiny při teplotě místnosti a 30 minut při 50 — 55°. Pak se zahustí téměř k suchu, zbytek se rozpustí v octanu ethylnatém a produkt se vytřepáním se 3 díly 2N kyseliny chlorovodíkové jako hydrochlorid převede do vodné fáze. Z této se může po upravení na pH 11 přidáním hydroxidu sodného znovu extrahovat báze octanem ethylnatým. Octanový roztok se dvakrát promyje vodou, suší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu.

Hydrochlorid se získá s methanolicou kyselinou chlorovodíkovou ve vakuu nebo vyjmutím do methylenchloridu, přidáním ekvivalentního množství etherické kyseliny chlorovodíkové a odpařením ve vakuu. Po usušení hydroxidem draselným látka měkne kolem 95°.

K výrobě trimethylamoniumjodidu se 870 miligramů 14-desoxy-14-[(2-dimethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilinu 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem v 15 ml methanolu se 3 ml methyljodidu. Pak se roztok silně zahustí, přidá ether, až vznikne zákal, a silně se ochladí. Sraženina vzniklá dalším přidavkem etheru se odsaje, dobře se promyje etherem a suší kyslíčnickem fosforečným. Teplota měknutí 150 — 160°.

K přípravě trimethylamoniumchloridu se sloupec měniče se 120 g pryskyřičného měniče aniontů, Cl⁻-forma, 0,15 — 0,3 mm velikosti zrna, promývá destilovanou vodou, až není v eluátu dokazatelný žádný chlor. Pak se odsaje do sucha, třikrát se suspenduje ve směsi methanol-methylenchlorid (4:1) a znovu se promyje. Ve 300 ml výše uvedené směsi rozpouštědel se rozpustí 35 g trimethylamoniumjodidu a pomalu se nechá prokapávat sloupцем měniče. Odpařením se získá trimethylamoniumchlorid (obsah jodu <0,2 %). Na rozdíl od trimethylamoniumjodidu je snadno rozpustný ve vodě. T. t. 146 — 150°.

Příklad 2

14-Desoxy-14-[(2-piperidinoethyl)merkaptacetoxymutilin

0,63 g sodíku se rozpustí v 50 ml bezvodého ethanolu, pod dusíkem se po částech přidá k ethylátovému roztoku 2,17 g piperidinoethanthiolhydrochloridu a pak se přikape 6,4 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu rozpuštěných v 30 ml ethylmethylketonu. Míchá se 4 hodiny při teplotě místnosti. Zpracování se provádí, jak popsáno v příkladu 1. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu směsí methanol-chloroform (2:1) a methanolicou kyselinou chlorovodíkovou se převede v hydrochlorid, který po rozetření s etherem a po usušení má teplotu měknutí 88 — 92°.

Příklad 3

14-Desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilin

a) 14-Desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilin (způsob α)

Do roztoku 8,86 g dihydropleuromutilinu ve 30 ml suchého pyridinu se za teploty -15° najednou přidá za prudkého míchání 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 postupně promyje ledovou vodou a pak nasyceným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Suší se síranem sodným a odpaří se a získá se podle chromatografie v tenké vrstvě jednotný produkt s teplotou měknutí 78 — 80°.

b) 14-Desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilin (postup β)

0,53 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu se hydrogenuje v 10 ml octanu ethylnatého za přítomnosti 0,10 g 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru za atmosférického tlaku a za teploty místnosti. Vypočtené množství vodíku je pohlceno asi po uplynutí 1 hodiny. Roztok se zbaví katalyzátoru filtrací a ve vakuu odpaří. Teplota měknutí 70 — 80°.

c) 14-Desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilin

5,35 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu se rozpustí v 15 ml teplého ethylmethylketonu a pod dusíkem se přikape do dobře míchaného roztoku 1,70 g diethylaminoethanthiolhydrochloridu v předem připraveném roztoku ethylátu sodného (z 650 mg sodíku ve 25 ml absolutního ethanolu). Po čtyřhodinovém míchání při teplotě místnosti a třicetiminutovém zahřívání na 50 — 55° se zpracuje, jak popsáno v příkladu 1. Hydrochlorid má teplotu měknutí při 45 — 48°.

Analogicky, jak popsáno v příkladu 1, se může získat diethylmethyamoniumjodid. Měkne při 115 — 118°.

Příklad 4

14-Desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkaptacetoxymutilin

1,30 g sodíku se rozpustí v 50 ml bezvodého ethanolu. K získanému roztoku se pod dusíkem po částech přidá 3,40 g jemně práškového diethylaminoethanthiolhydrochloridu, sušeného kyslíčnickem fosforečným. Pak se za míchání přikape roztok 10,60 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu ve 30 ml

ethylmethylketonu. Míchá se ještě 4 hodiny při teplotě místnosti, pak se udržuje 30 minut při 50 — 55° a pak se zahustí téměř k suchu. Zbytek se vyjme do octanu ethylnatého a třemi díly 2N kyseliny chlorovodíkové se extrahuje báze. Z vodné fáze zalkalizované hydroxidem sodným (pH 11) se znovu vyjme báze do octanu ethylnatého. Vrstva octanu ethylnatého se pak dvakrát promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří se ve vakuu.

Podle analogie příkladu 1 lze získat hydrochlorid, s bodem měknutí asi při 100° a diethylmethyamoniumjodid s teplotou měknutí při 110 — 115°.

Příklad 5

14-Desoxy-14-[(2-morfolinoethyl)merkaptacetoxymutilin

Z 0,21 g sodíku a 20 ml bezvodého ethanolu se připraví roztok ethylátu sodného a pak se pod dusíkem po částech vnese 0,80 g morfolinoethanthiolhydrochloridu. K této směsi se za míchání přikape roztok 2,12 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinu v 10 ml ethylmethylketonu a míchá se ještě 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se silně zahustí ve vakuu, přidá se octan ethylnatý a 2N kyselina chlorovodíková a po oddělení vrstev se ještě dvakrát extrahuje 2N kyselinou chlorovodíkovou. Kyse- linový roztok se pak zalkalizuje hydroxi- dem sodným a vypadlá volná báze se vyjme do octanu ethylnatého a roztok, vysušený síranem hořečnatým, se odpaří ve vakuu. Čištění se provádí chromatografií na silika- gelu směsí chloroformu a methanolu (1:1). Teplota měknutí hydrochloridu: 70°.

Příklad 6

14-Desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)mer- kaptacetoxymutilin

Nejdříve se rozpustí 10,0 g sodíku ve 350 mililitrech bezvodého ethanolu a po ochla- zení roztoku se pod dusíkem po částech přidá 24,0 g suchého hydrochloridu di- ethylaminoethanthiolu. Pak se za míchání přikape roztok 79,5 g 14-desoxy-14-tosyl- oxyacetoxymutilinu ve 250 ml ethylmethyl- ketonu. Po čtyřhodinovém míchání při tep- lotě místnosti se ve vakuu zahustí téměř k suchu, vyjme se do octanu ethylnatého a pečlivě se promyje vodou. Pak se roztok suší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Zbytek surové báze se rozpustí v 80 ml methylenchloridu a přidá se 40 ml 5,8 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v etheru. Po odpaření rozpouštědla se roz- pustí ve 120 ml methanolu. Vlije se do 700 mililitrů destilované vody a 5X se extra- huje celkem 700 ml etheru. Chromatogra- fický v tenké vrstvě jednotný vodný roztok

hydrochloridu se po filtraci ve vakuu od- paří při teplotě lázně cca 30° a dává pěni- vý produkt, který se suší ve vakuu při 60° hydroxidem draselným.

30 g surového 14-desoxy-14-[(2-diethyl- aminoethyl)merkaptacetoxymutilinu se rozpustí v 50 ml etheru. Tento roztok se na- jednou smíchá s roztokem 8,5 g kyseliny fumarové ve 100 ml methanolu, ohřátého přibližně na 30 — 40°, a pak se opatrně ve vakuu zahustí. Nakonec se zředí po dáv- kách směsí etheru a petroletheru (2:1), při- čemž rychle dojde ke krystalizaci soli. Krys- talizace se dokončí za 8 — 12 hodin pod chladem. Po odsátí a promytí etherem a pe- troletherem se produkt ve vakuu vysuší na silikagelu při 20°. Získá se jako methanol- ový solvát. Produkt se může po rozprášení za účelem vysušení ve vakuu při 80° zba- vit rozpouštědla a má pak teplotu tání 110 až 115°.

Příklad 7

14-Desoxy-14-[(2-diisopropylaminoethyl)- merkaptacetoxymutilin

1,54 g diisopropylaminoethanthiolu se pod dusíkem přidá k roztoku 0,35 g sodíku ve 25 ml bezvodého ethanolu. Přikape se roz- tok 5,33 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymu- tilinu v 15 ml ethylmethylketonu, míchá se ještě 5 hodin při teplotě místnosti a pak se ve vakuu odpaří do sucha. Zbytek vyňatý do octanu ethylnatého se pětkrát promyje vodou, suší síranem hořečnatým a znovu se odpaří do sucha. Pak se vyjme do 30 ml chloroformu, za chlazení ledem se přidá 6 ml 5,8 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v etheru, pak se rozpouštědlo odstraní ve vakuu a pěnovitý zbytek se třikrát pečlivě digeruje bezvodým etherem. Ether se od- straní. Hydrochlorid je po tomto čištění chromatograficky jednotný (silikagel G, chloroform/methanol 1:2).

Příklad 8

14-Desoxy-14-[(2-di-n-butylaminoethyl)- merkaptacetoxymutilin

1,80 g di-n-butylaminoethanthiolu se ne- chá reagovat s 0,35 g sodíku ve 25 ml bez- vodého ethanolu a 5,33 g 14-desoxy-14-to- syloxyacetoxymutilinu v 15 ml ethylmethylke- tonu jak popsáno v příkladu 6, a převede se v hydrochlorid. Tento se vyjme 15 ml methanolu, vlije do 100 ml vody a pak se pětkrát extrahuje celkem 100 ml etheru. Vodný roztok se po filtraci odpaří ve vakuu při teplotě lázně cca 30°. Produkt je na chro- matogramu v tenké vrstvě jednotný (silika- gel G, benzen-octan ethylnatý 2:1 a chloro- formmethanol 1:2) a po usušení ve vakuu má teplotu měknutí 85 — 90°.

Příklad 9

14-Desoxy-14-[(2-hexahydro-1H-azepin-1-yl)ethylmerkptoacetoxy]mutilin

a) 2-(Hexahydro-1H-azepinyl)ethanthiol

Hexahydro-1H-azepin se zahřívá s roztokem ethylensulfidu v benzenu v molárním poměru 6:1 v autoklávu 21 hodin na 100°. Po ochlazení reakční směsi se oddělí od polymerního materiálu, promyje benzenem, rozpouštědlo se odpaří a produkt se destiluje přes Vigreuxovu kolonu. Teplota varu sloučeniny uvedené v nadpisu 105 — 107 °C / 27 Pa.

b) 14-Desoxy-14-[2-(hexahydro-1H-azepin-1-yl)ethylmerkptoacetoxy]mutilin

1,60 g [2-(hexahydro-1H-azepinyl)ethanthiolu se nechá reagovat s 0,35 g sodíku ve 25 ml bezvodého ethanolu a 5,33 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutulinu v 15 ml ethylmethylketonu, jak popsáno v příkladu 8, a převede se v hydrochlorid. Čištění se provede vyjmutím do 15 ml methanolu, zředěním 100 ml vody a pětinasobným vytřepáním vždy 100 ml etheru. Odpaření vodného roztoku hydrochloridu při 30° teploty lázně poskytuje čistý hydrochlorid jako bílý prášek. Měkne při 110 — 120°.

Příklad 10

14-Desoxy-14-[(2-(4-methyl)piperazino)ethylmerkptoacetoxy]mutilin

4,24 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutulinu, rozpuštěných v 12 ml ethylmethylketonu, se přikape pod dusíkem k roztoku 1,22 g (4-methylpiperazino)ethanthiolu a 0,28 g sodíku ve 20 ml bezvodého ethanolu a 4 hodiny se míchá při teplotě místnosti. Pak se ve vakuu odstraní rozpouštědlo, zbytek se vyjme do octanu ethylnatého a 3× se vytřepe s vodou. Octanový roztok se 3× extrahuje vždy 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, vodná fáze se za chlazení zalkalizuje 6N roztokem hydroxidu sodného a uvolněná báze se vytřepe octanem ethylnatým. Odpařením roztoku vysušeného síranem hořečnatým se získá volná báze, která se převede v dihydrochlorid, jak popsáno v příkladu 9. Krystalický dihydrochlorid má bod tání 185 — 188°. Jeho rovněž krystalický bis-hydrogenfumarát má teplotu tání 170 až 176°.

Příklad 11

14-Desoxy-14-[(2-(4-hydroxyethyl)piperazino)ethylmerkptoacetoxy]mutilin

a) 4-Hydroxyethylpiperazinoethanthiol

Podle analogie příkladu 9a se uvádí v re-

akci 4-hydroxyethylpiperazin s ethylensulfidem v molárním poměru 3:1 17 hodin.

Teplota varu sloučeniny uvedená v nadpisu 97,5°/13 Pa.

b) 14-Desoxy-14-[(2-(4-hydroxyethyl)piperazino)ethylmerkptoacetoxy]mutilin

1,81 g (4-hydroxyethylpiperazino)ethanthiolu se pod dusíkem dá do roztoku 0,35 g sodíku v 25 ml bezvodého ethanolu a pak se přikape roztok 5,35 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutulinu v 15 ml ethylmethylketonu. Po 4hodinovém míchání při teplotě místnosti se odstraní ve vakuu rozpouštědlo, zbytek se vyjme do 50 ml methylenchloridu, 5× se promyje vodou a suší síranem hořečnatým. K roztoku se přidá 5 ml 5,8 N etherické kyseliny chlorovodíkové. Po dalším přidání etheru vypadne krystalický hydrochlorid, který měkne při 192 — 197°.

5,50 g surové báze sloučeniny uvedené v nadpise se vyjme do 80 ml dichlormethanu a přidá se roztok 2,40 g kyseliny maleinové v 15 ml absolutního methanolu. Pomalým přidáváním bezvodého etheru se vysráží krystalický bis(hydrogenmaleinát), odsaje se a promyje etherem. Teplota tání bis(hydrogenmaleinátu) 137 — 139°.

Příklad 12

14-Desoxy-14-[(2-dimethylaminoethyl)merkptoacetoxy]dihydromutilin

Postupuje se, jak popsáno v příkladu 6, a nechá se reagovat 60 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutulinu, 7 g sodíku a 13,5 g hydrochloridu dimethylaminoethanthiolu.

Z báze se vyrobí trimethylamoniumjodid, analogicky, jak popsáno v příkladu 1. Teplota měknutí 123 — 128°.

Z trimethylamoniumjodidu se analogicky podle příkladu 1 získá trimethylamoniumchlorid.

Příklad 13

14-Desoxy-14-[3-(diethylaminoethylmerkpto)fenylmerkptoacetoxy]mutilin

a) 3-(Diethylaminoethylmerkpto)thiofenol

1,42 g dithioresorcinu se smíchá s roztokem 1,72 g hydrochloridu diethylaminoethylchloridu a 0,54 g methylalkoholátu sodného v 10 ml methanolu a 2,09 g uhličitanu draselného v 10 ml vody. Po přidání 10 ml xyleny se směs vaří pod zpětným chladičem 8 hodin. Pak se zředí vodou a 3× extrahuje octanem ethylnatým. Vodná fáze se pak smísí s 10% kyselinou octovou, až se

dokončí vznik olejovité sraženiny, 3× se protřepe octanem ethylnatým a roztok v octanu ethylnatém se odpaří po vysušení síranem hořečnatým. Po destilaci za teploty lázně 135° a tlaku 67 Pa se získá bezbarvý olej, který na vzduchu rychle oxiduje.

b) 14-Desoxy-14-[3-(diethylaminoethylmerkapto)fenylmerkaptoacetoxy]-mutilin

0,40 g 3-(diethylaminoethylmerkapto)-thiofenolu se pod dusíkem rozpustí v roztoku 37 mg sodíku v 10 ml bezvodého ethanolu, pak se přikape 1,02 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutillin rozpouštěného v 10 mililitrech ethylmethylketonu. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a hodinu se vaří pod zpětným chladičem. Potom se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme do octanu ethylnatého a třikrát se vytřepe vodou. Octanový roztok, vysušený síranem hořečnatým, se odpaří, vyjme do malého množství chloroformu, přidá se malý přebytek etherické kyseliny chlorovodíkové a znovu se odpaří. Po vyjmutí do malého množství ethanolu se zředí vodou a čtyřikrát extrahuje etherem. Filtrovaný vodný roztok se pak odpaří ve vakuu při 30° a poskytuje sklovitý hydrochlorid.

Příklad 14

14-Desoxy-14-[(2-pyrrolidinoethyl)merkaptoacetoxy]mutilin

a) Pyrrolidinoethanthiol

Roztok 42,67 g pyrrolidinu, destilovaného přes hydroxid draselný v 75 ml bezvodého toluenu, se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž na zpětném chladiči je násada chlazená suchým ledem s acetonem. Během jedné hodiny se přikape 30,04 g ethyl-2-merkaptoethylkarbonátu za míchání. Nechá se celkem 8 hodin vařit, rozpouštědlo se pak ve vakuu odtáhne a odparek se destiluje přes Vigreuxovu kolonu. T. varu 60 — 63°/933 Pa, $n_D^{20} = 1,5008$.

b) 14-Desoxy-14-[(2-pyrrolidinoethyl)merkaptoacetoxy]mutilin

5,33 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutillinu, rozpouštěného v 15 ml ethylmethylketonu, se pod dusíkem přikape k roztoku 1,26 g pyrrolidinoethanthiolu a 0,35 g sodíku ve 25 ml bezvodého ethanolu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Pak se odstraní ve vakuu rozpouštědlo a zpracuje se, jak popsáno v příkladu 6. T. měknutí hydrochloridu 97 — 100°.

Příklad 15

14-Desoxy-14-[(3-dimethylaminopropyl)merkaptoacetoxy]mutilin

2,14 g 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutillinu se rozpustí v 10 ml ethylmethylketonu a pod dusíkem se přikape k předem připravenému roztoku 0,48 g 3-dimethylaminopropylmerkaptanu a 0,14 g sodíku v 10 ml bezvodého ethanolu. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, po odtažení rozpouštědla se zpracuje jak popsáno v příkladu 6 a čistí se vytřepáním vodného roztoku hydrochloridu etherem. Získá se bílý práškovitý hydrochlorid s teplotou tání 120 až 125°.

Příklad 16

Podle analogie předcházejících příkladů a při použití odpovídajícího množství vhodných výchozích látek se obdrží následující sloučeniny:

a) 14-desoxy-14-[(3-di-n-butylaminopropyl)merkaptoacetoxy]mutilin, jehož hydrochlorid má teplotu měknutí 45 — 48°;

b) 14-desoxy-14-[(2-di-n-butylaminoethyl)merkaptoacetoxy]dihydromutilin, jehož hydrochlorid má teplotu měknutí při cca 90°;

c) 14-desoxy-14-[[2-(4-methyl)piperazino]ethylmerkaptoacetoxy]dihydromutilin, jehož krystalický dihydrochlorid taje při 220 — 225°;

d) 14-desoxy-14-[[2-(4-hydroxyethyl)piperazino]ethylmerkaptoacetoxy]dihydromutilin, jehož dihydrochlorid má teplotu měknutí 135 — 140°;

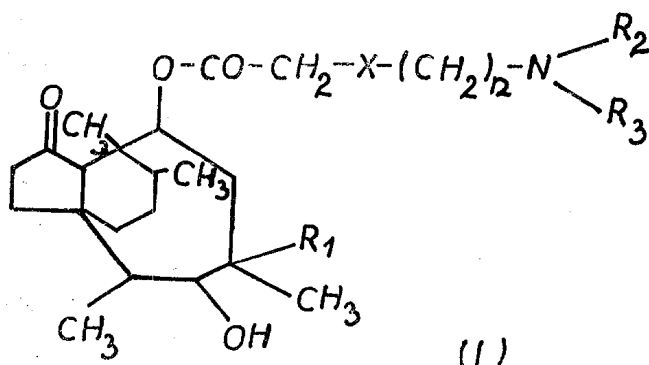
e) 14-desoxy-14-[3-(dimethylaminoethylmerkapto)fenylmerkapto]acetoxymutilin.

f) Podle analogie příkladu 9a se uvádí v reakci N,N-bis-(2-ethylhexyl)amin s ethylensulfidem v molárním poměru 3:1 17 hodin. Získá se 2-[N,N-bis-(2-ethylhexyl)amino]ethanthiol, bod varu 105 až 107°C/27 Pa, ze kterého se reakcí s 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinem získá 14-desoxy-14-[[2-di-(2-ethylhexyl)aminoethyl]merkaptoacetoxy]mutilin, jehož hydrochlorid má teplotu měknutí přibližně 60°.

g) Podle analogie příkladu 9a se uvádí v reakci thiomorfolin s ethylensulfidem v molárním poměru 4:1 po dobu 22 hodin. Získá se thiomorfolinethanthiol, bod varu 46 — 47°C/667 Pa, z něhož se reakcí s 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxymutilinem získá 14-desoxy-14-[[2-thiomorfolinoethyl]merkaptoacetoxy]mutilin, jehož hydrochlorid má bod měknutí 120 — 125°.

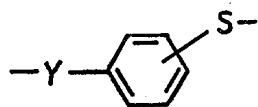
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových pleuromutilinů obecného vzorce I,



kde

R_1 je ethylová nebo vinylová skupina, n je celé číslo o hodnotě 2 až 5, X značí atom síry nebo skupinu

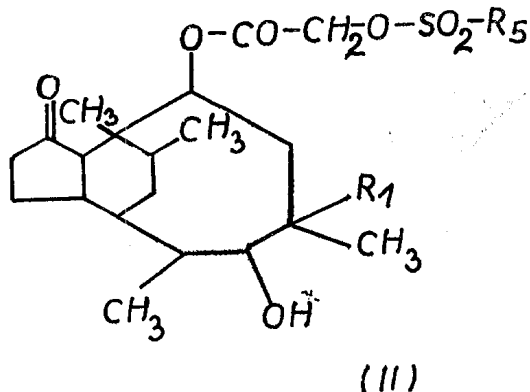


kde

Y značí atom síry navázaný na mutilinový zbytek a

R_2 a R_3 vždy značí alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku nebo R_2 a R_3 společně s atomem dusíku tvoří pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, který může obsahovat jako další heteroatom síru, kyslík nebo skupinu $=N-R_4$,

kde R_4 je alkylový zbytek s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II,

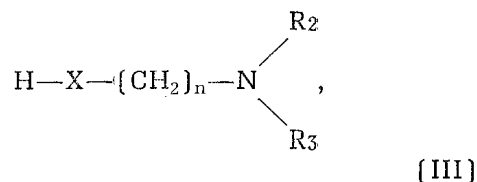


kde

R_1 má výše uvedený význam a

R_5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou alkylovým zbytkem

s 1 až 5 atomy uhlíku, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III,



kde n , X , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových pleuromutilinů obecného vzorce I, kde R_1 značí ethylovou nebo vinylovou skupinu, n je celé číslo o hodnotě 2 až 5, X značí atom síry nebo skupinu

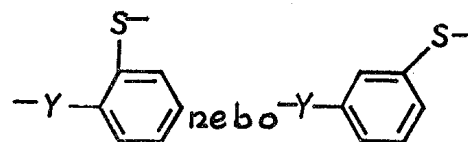


kde

Y má význam uvedený v bodu 1,

R_2 a R_3 každý značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo R_2 a R_3 společně s atomem dusíku tvoří pětičlenný až sedmičlenný heterocyklus, který může obsahovat jako další heteroatom atom síry nebo kyslíku nebo skupinu $=N-R_4$, kde R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami nebo kvartérních solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 a R_5 mají význam jako v bodě 1, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III, v níž n , X , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

3. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových pleuromutilinů obecného vzorce I, kde R_1 značí ethylovou nebo vinylovou skupinu, n značí celé číslo o hodnotě 2 až 5, X značí buď skupinu



kde Y má význam uvedený v bodě 1 a R_2 a R_3 vždy značí alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, nebo R_2 spolu s R_3 společně s atomem dusíku tvoří pěti- až sedmičlenný heterocyklus, který může obsahovat jako další heteroatom atom síry, kyslíku nebo skupinu $=N-R_4$, kde R_4 značí alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku nebo hydro-

xyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 a R_5 mají význam jako v bodě 1, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III, kde n , X , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převedou na adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

4. Způsob podle bodu 1 k výrobě nových pleuromutilinů obecného vzorce I, kde R_1 značí ethylovou nebo vinylovou skupinu, n značí celé číslo o hodnotě 2 až 5, X značí atom síry nebo skupinu



kde

Y má význam uvedený v bodě 1,

R_2 a R_3 vždy značí alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku s tím, že alespoň jedna

z alkylových skupin má 6 až 10 atomů uhlíku, nebo R_2 a R_3 společně s atomem dusíku tvoří pěti- až sedmičlenný heterocyklus, který jako další heteroskupinu obsahuje skupinu $=N-R_4$, kde R_4 značí hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jakož i jejich adičních solí s kyselinami a kvartérních solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II, kde R_1 a R_5 mají význam jako v bodě 1, uvede v reakci se sloučeninou obecného vzorce III, kde n , X , R_2 a R_3 mají výše uvedené významy, a získané pleuromutiliny obecného vzorce I se popřípadě převedou na své adiční soli s kyselinami nebo kvartérní soli.

5. Způsob podle bodu 2 k výrobě kyselého fumarátu 14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkptoacetoxy]mutilinu, vyznačující se tím, že se 14-desoxy-14-tosyloxyacetoxy-mutilin uvede v reakci s diethylaminoethanthiolem a získaný 14-desoxy-14-[(2-diethylaminoethyl)merkptoacetoxy]mutilin se uvede v reakci s kyselinou fumarovou.