



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 29 849 T2 2006.02.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 989 994 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 29 849.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR98/01639**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 940 328.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/005165**

(86) PCT-Anmeldetag: **24.07.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.02.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **20.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 5/078 (2006.01)**

A61K 38/05 (2006.01)

A61K 38/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9709557 28.07.1997 FR

(73) Patentinhaber:

Aventis Pharma S.A., Antony, FR

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**COMMERCON, Alain, F-94400 Vitry sur Seine, FR;
BOUCHARD, Herve, F-94320 Thiais, FR; RIBEILL,
Yves, Raleigh, US; BACQUES, Eric, F-91390
Morsang sur Orge, FR; RONAN, Baptiste, F-92140
Clamart, FR; BARRIERE, Jean-Claude, F-91400
Bures sur Yvette, FR; PUCHAULT, Gerard, F-77139
Marcilly, FR; TERRIER, Corinne, F-93190 Livry
Gargan, FR**

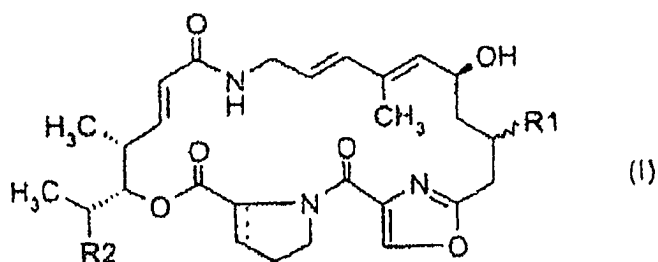
(54) Bezeichnung: **STREPTOGRAMINDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE ZUBEREITUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Derivate der Gruppe A der Streptogramine der allgemeinen Formel:



worin

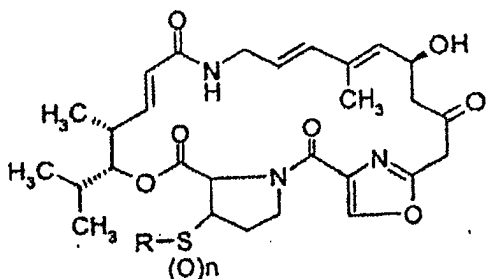
- R₁ ein Rest -NR'R'' ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl-, Benzyl- oder -OR'''-Rest ist, wobei R''' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl- oder Benzylrest ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ einen Methylrest darstellen können oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 oder 5 Ringgliedern, der außerdem ein weiteres Heteroatom, das unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt ist, enthalten kann, bilden können,
- R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Methyl- oder Ethylrest ist und
- die Bindung \equiv eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt,

sowie ihre Salze, die eine besonders interessante antibakterielle Wirksamkeit und einen guten Grad an metabolischer Stabilität aufweisen.

[0002] Unter den bekannten Streptograminen wurde Pristinamycin (RP 7293), ein von *Streptomyces pristinaespiralis* erzeugtes Antibakterium natürlichen Ursprungs, erstmals 1955 isoliert. Unter der Bezeichnung Pyostacin® verkaufte Pristinamycin besteht hauptsächlich aus Pristinamycin IIA, kombiniert mit Pristinamycin IA.

[0003] Ein weiteres Antibakterium aus der Klasse der Streptogramine: Virginiamycin, wurde aus *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)] hergestellt. Virginiamycin (Staphylomycin®) besteht hauptsächlich aus Faktor M₁, kombiniert mit Faktor S.

[0004] Halbsynthetische Derivate von Streptograminen mit der Struktur:



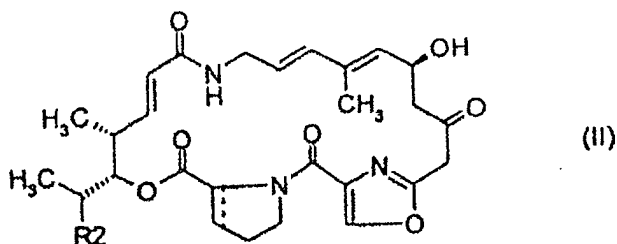
für die n 0 bis 2 ist, wurden in den Patenten EP 135410 und EP 191662 beschrieben. Kombiniert mit einer halbsynthetischen Komponente der Gruppe B der Streptogramine zeigen sie eine Wirkungssynergie und sind auf injizierbarem Weg verwendbar.

[0005] Weitere Streptograminderivate des gleichen Typs mit einer OH-Gruppe in Position 16, die durch Reduktion von entsprechenden 16-Keto-Verbindungen erhalten werden, sind in der englischen Anmeldung GB-A-2 206 879 beschrieben.

[0006] In der allgemeinen Formel (I) sind außer bei spezieller Erwähnung die Alkylreste gerade oder verzweigt und enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome; die Cycloalkylreste enthalten 3 bis 4 Kohlenstoffatome; die Kette \sim in Position 16 bedeutet: das R-Epimer oder die Gemische von R- und S-Epimer, in denen das R-Epimer überwiegt, wenn R'' von -OR''' oder -NR₃R₄ verschieden ist, und das R- und S-Epimer und ihre Gemische, wenn R'' -OR''' oder -NR₃R₄ ist.

[0007] Wenn R" ein -NR₃R₄-Rest ist, für den R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 oder 5 Ringgliedern bilden, kann dieser Letztere insbesondere Azetidin, Azolidin oder Imidazolyl sein.

[0008] Die Streptograminderivate der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden aus Komponenten des natürlichen Pristinamycins der allgemeinen Formel:



worin R₂ wie oben definiert ist, durch Einwirken eines Amins der allgemeinen Formel:

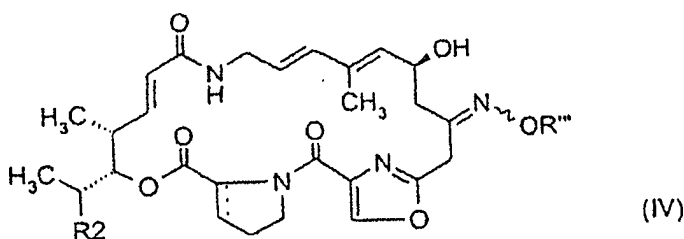


worin R" wie oben definiert ist, anschließendes Einwirken eines Reduktionsmittels für das erhaltene Enamin-(oder Oxim-)zwischenprodukt, dann, wenn man ein Streptograminderivat der allgemeinen Formel (I), für das R' ein Methylrest ist, erhalten möchte, anschließende zweite reduktive Aminierung durch Einwirken von Formaldehyd oder eines in situ Formaldehyd erzeugenden Derivats und Reduktion des Enaminzwischenprodukts.

[0009] Das Einwirken des Amins erfolgt im Allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie ein Alkohol (beispielsweise Methanol, Ethanol), ein chloriertes Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan, Dichlorethan, Chloroform), ein Nitril (beispielsweise Acetonitril), Pyridin, bei einer Temperatur zwischen 0 und 30°C und gegebenenfalls in Gegenwart eines Trockenmittels, wie beispielsweise Magnesiumsulfat, Natriumsulfat oder Molsiebe. Vorzugsweise arbeitet man unter inerter Atmosphäre (beispielsweise Argon). Es ist auch möglich, das Salz des Amins umzusetzen.

[0010] Vorzugsweise arbeitet man, um Derivate herzustellen, für die die Bindung eine Doppelbindung darstellt, in einem organischen Lösungsmittel, wie ein Nitril (beispielsweise Acetonitril), in Gegenwart einer Säure, wie eine organische Säure (beispielsweise Essigsäure); in diesem Fall ist die Zugabe eines Trockenmittels nicht notwendig.

[0011] Wenn man ein Streptograminderivat der allgemeinen Formel (I), für das R" ein -OR'''-Rest ist, herstellt, ist es möglich, das Oximzwischenprodukt der allgemeinen Formel:



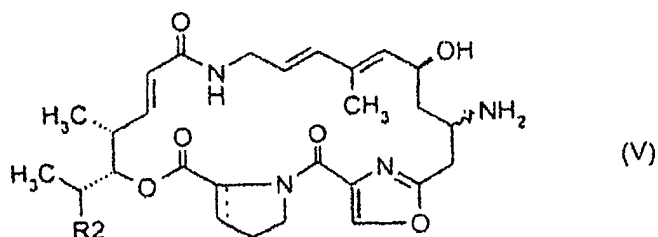
worin R₂ und R''' wie oben definiert sind, zu isolieren, dann dieses Produkt zu einem Derivat der allgemeinen Formel (I), für das R' ein Wasserstoffatom ist, zu reduzieren und es gegebenenfalls im nachfolgenden Arbeitsschritt der reduktiven Aminierung einzusetzen.

[0012] Die Reduktion erfolgt durch Einwirken eines Reduktionsmittels, beispielsweise ein Alkaliborhydrid (beispielsweise Natriumcyanoborhydrid oder -triacetoxyborhydrid) in Gegenwart einer organischen Säure (beispielsweise Essigsäure) in einem organischen Lösungsmittel, wie oben für die Aminierungsreaktion angeführt.

[0013] Gegebenenfalls erfolgt der nachfolgende Arbeitsschritt der reduktiven Aminierung, der dazu bestimmt ist, das zweifach substituierte Amin zu erhalten, unter analogen Bedingungen.

[0014] Erfindungsgemäß können die Streptograminderivate der allgemeinen Formel (I) auch hergestellt werden durch Einwirken des entsprechenden Ketons mit dem gewünschten Rest R" auf das Aminderivat der all-

gemeinen Formel:



worin R_2 wie zuvor definiert ist, eine anschließende zweite reduktive Aminierung, wenn man ein Streptograminderivat der allgemeinen Formel (I), für das R' ein Methylrest ist, erhalten will, durch Einwirken von Formaldehyd oder eines in situ Formaldehyd erzeugenden Derivats und Reduktion des Enaminzwischenprodukts.

[0015] Die Reaktion erfolgt unter ähnlichen Bedingungen wie die oben beschriebenen.

[0016] Das Amin der allgemeinen Formel (V) kann wie zuvor beschrieben ausgehend von einem Streptograminderivat der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden.

[0017] Die Pristinamycinderivate der allgemeinen Formel (II) entsprechen jeweils Pristinamycin IIA (PIIA), Pristinamycin IIB (PIIB), Pristinamycin IIC (PIIC), Pristinamycin IID (PIID), Pristinamycin IIF (PIIF) und Pristinamycin IIG (PIIG), die bekannte Komponenten des natürlichen Pristinamycins sind. Die Komponenten PIIF und PIIG wurden in der europäischen Patentanmeldung EP 614910 beschrieben.

[0018] Pristinamycin IIC (PIIC) und Pristinamycin IID (PIID) können wie von J. C. Barriere et coll., *Expert. Opin. Invest. Drugs*, 3 (2), 115–31 (1994) beschrieben erhalten werden.

[0019] Die Herstellung und die Trennung der Komponenten der natürlichen Streptogamine der Gruppe A [Streptogamine der allgemeinen Formel (II)] wird durch Fermentierung und Isolierung der Bestandteile aus der Fermentationsbrühe gemäß dem von J. Preud'homme et coll., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, Band 2, 585 (1968) beschriebenen Verfahren oder in Analogie dazu ausgeführt.

[0020] Alternativ kann die Herstellung der natürlichen Komponenten der Gruppe A durch spezifisches Fermentieren ausgeführt werden, wie in der Patentanmeldung FR 2 689 518 beschrieben.

[0021] Die Streptograminderivate der allgemeinen Formel (I) können gegebenenfalls durch physikalische Verfahren, wie Kristallisieren oder Chromatographie, gereinigt werden.

[0022] Die Derivate der allgemeinen Formel (I) können insbesondere in Form des 16R-Epimers erhalten werden. Die Trennung der 16R-Epimer-Form und der 16S-Epimer-Form kann durch Flash-Chromatographie, durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) oder durch zentrifugale Verteilungschromatographie (CPC) aus dem Gemisch des 16R- und 16S-Epimers erfolgen.

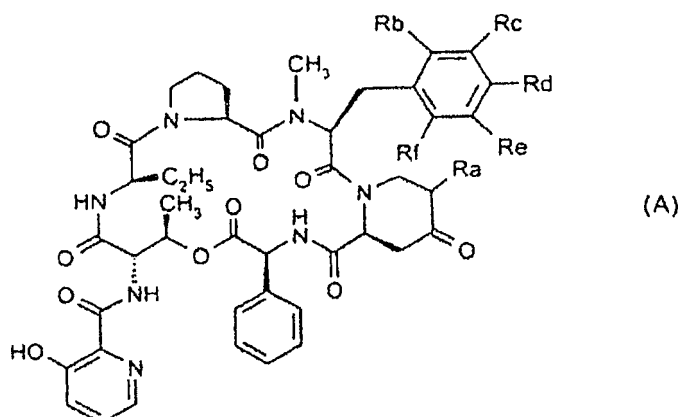
[0023] Die Streptograminderivate der allgemeinen Formel (I) können durch die bekannten Verfahren in den Zustand von Additionssalzen mit den Säuren umgewandelt werden. Es versteht sich, dass diese Salze auch in den Rahmen der vorliegenden Erfindung eingehen.

[0024] Als Beispiele für Additionssalze mit pharmazeutisch unbedenklichen Säuren können die Salze angeführt werden, die mit den anorganischen Säuren (Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Phosphate) oder mit den organischen Säuren (Succinate, Fumarate, Tartrate, Acetate, Propionate, Maleate, Citrate, Methansulfonate, Ethansulfonate, Phenylsulfonate, p-Toluensulfonate, Isethionate, Naphthylsulfonate oder Kampfersulfonate oder mit Substitutionsderivaten dieser Verbindungen) gebildet werden.

[0025] Die Streptograminderivate gemäß der vorliegenden Erfindung weisen antibakterielle Eigenschaften und synergistische Eigenschaften bezüglich der antibakteriellen Wirksamkeit der Streptograminderivate der Gruppe B auf. Sie sind wegen ihrer Wirksamkeit allein oder kombiniert sowie wegen ihrer metabolischen Stabilität, die im Vergleich zu den vorher bekannten Derivaten der Gruppe A verbessert ist, besonders interessant.

[0026] Wenn sie mit einer Komponente oder einem Derivat der Gruppe B der Streptogamine kombiniert sind, können diese Letzteren danach, ob man eine oral oder parenteral verabreichbare Form erhalten will, ausgewählt sein unter den natürlichen Komponenten Pristinamycin IA, Pristinamycin IB, Pristinamycin IC, Pristina-

mycin ID, Pristinamycin IE, Pristinamycin IF, Pristinamycin IG, Virginiamycin S1, S3 oder S4, Vernamycin B oder C, Etamycin oder unter halbsynthetischen Derivaten, wie in den Patenten oder Patentanmeldungen US 4618599, US 4798827, US 5326782, EP 772630 oder EP 770132 beschrieben, insbesondere Streptograminderivaten der allgemeinen Formel:



worin

1. Rb, Rc, Re und Rf Wasserstoffatome sind, Rd ein Wasserstoffatom oder ein Dimethylaminorest ist und Ra ein Rest mit einer Struktur $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ ist, für den R'a 3-Pyrrolidinylothio, 3-(oder 4-)Piperidylthio, die substituiert sein können mit Alkyl, Alkylthio, substituiert mit 1 oder 2 Hydroxysulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert mit Mercapto oder Dialkylamino) oder substituiert mit 1 oder 2 Ringen Piperazin, gegebenenfalls substituiert, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, 1-Pyrrolidinyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder 2- oder 3-Pyrrolidinyl (die mit Alkyl substituiert sein können) ist, oder aber Ra ein Rest mit einer Struktur $=\text{CHR}'\text{a}$ ist, für den R'a 3-Pyrrolidinylamino, 3-(oder 4-)Piperidylamino, 3-Pyrrolidinylthio, 3-(oder 4-)Piperidylthio, die mit Alkyl substituiert sein können, ist oder R'a Alkylamino, Alkyloxy oder Alkylthio, substituiert mit 1 oder 2 Hydroxysulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert mit Dialkylamino) oder mit Trialkylammonio, 4- oder 5-Imidazolyl oder mit 1 oder 2 Ringen Piperazin, gegebenenfalls substituiert, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, 1-Pyrrolidinyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder 2- oder 3-Pyrrolidinyl (die mit Alkyl substituiert sein können), ist oder Ra ein 3-(oder 4-)Chinuclidinylthiomethylrest ist oder aber

2. Ra ein Wasserstoffatom ist und

a) entweder Rb, Re und Rf Wasserstoffatome sind, Rd ein $-\text{NHCH}_3$ - oder $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Rest ist und Rc ein Chlor- oder Bromatom ist oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt [wenn Rd $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ist],

b) oder Rb, Rd, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rc ein Halogen oder ein Aminomonoalkyl-, Aminodialkyl-, Alkyloxy-, Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_3 -Alkyl- oder Trihalogenmethylrest ist,

c) oder Rb, Rc, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rd ein Halogen oder ein Ethylamino-, Diethylamino- oder Methylethylamino-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Trihalogenmethylrest ist,

d) oder Rb, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rc Halogen oder ein Aminomonoalkyl- oder Aminodialkyl-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_3 -Alkylrest ist und Rd Halogen oder ein Amino-, Aminomonoalkyl- oder Aminodialkyl-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_6 -Alkyl- oder Trihalogenmethylrest ist,

e) oder Rc, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rb und Rd einen Methylrest darstellen.

[0027] Es versteht sich, dass die Kombinationen der erfindungsgemäßen Derivate und der Streptogramine der Gruppe B ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung eingehen.

[0028] In vivo synergisieren sie bei experimentellen Infektionen der Maus mit *Staphylococcus aureus* IP 8203 mit Dosen zwischen 25 und 150 mg/kg oral und/oder subkutan (DC_{50}) die antimikrobielle Wirksamkeit von Pristinamycin I_B, Pristinamycin I_A oder Quinupristin (Kombination 30/70).

[0029] Schließlich sind die erfindungsgemäßen Produkte besonders wegen ihrer geringen Toxizität interessant. Keines der Produkte zeigte sich mit Dosen von 300 mg/kg oder mehr als 300 mg/kg subkutan toxisch.

[0030] Von einem besonderen Interesse sind die Produkte der allgemeinen Formel (I), für die R₁ ein Rest $-\text{NR}'\text{R}''$ ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl-, Benzyl- oder $-\text{OR}'''$ -Rest ist, wobei R''' ein Rest Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen,

Allyl oder Propinyl ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ einen Methylrest darstellen können oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 oder 5 Ringgliedern, der außerdem ein weiteres Heteroatom, das unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt ist, enthalten kann, bilden können, R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Methyl- oder Ethylrest ist und die Bindung --- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt, sowie ihre Salze und worin die Kette --- in Position 16 bedeutet: das R-Epimer oder die Gemische von R- und S-Epimer, in denen das R-Epimer überwiegt, wenn R'' von -OR''' oder -NR₃R₄ verschieden ist, und das R- und S-Epimer und ihre Gemische, wenn R'' -OR''' oder -NR₃R₄ ist; und unter diesen Produkten ganz besonders die Derivate der allgemeinen Formel (I), für die R₁ ein -NR'R''-Rest ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Rest Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Allyl, Propinyl, Benzyl oder -OR''' ist, wobei R''' ein Rest Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyl oder Propinyl ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten Heterocyclus mit 5 Ringgliedern bilden können, R₂ ein Methyl- oder Ethylrest ist und die Bindung --- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt, sowie ihre Salze und worin die Kette --- in Position 16 wie oben definiert ist.

[0031] Spezieller sind unter diesen Produkten die folgenden Derivate von einem großen Interesse:

- (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_A
- (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B
- (16R)-16-Ethoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B
- (16R)-16-Allyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B
- (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_A.

[0032] Die folgenden Beispiele, die nicht beschränkend angegeben werden, veranschaulichen die vorliegende Erfindung.

[0033] In den folgenden Beispielen bedeutet die Nomenklatur 16-Desoxopristinamycin IIA (oder IIB), dass die Ketonfunktion in Position 16 durch 2 Wasserstoffatome ersetzt ist.

Beispiel 1

(16R)-16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0034] Zu 1,06 g Pristinamycin II_B, gelöst in 15 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 3 g Magnesiumsulfat und 0,328 cm³ Benzylamin zu. Nach 24 Stunden Rühren setzt man 0,151 g Natriumcyanoborhydrid und 0,5 cm³ Essigsäure zu. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gerührt, dann über Celite filtriert. Das Celite wird mit 100 cm³ Methanol gewaschen, das Filtrat wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben, der in 200 cm³ Dichlormethan verdünnt wird. Die organische Phase wird mit 2 Mal 100 cm³ einer wässrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird dekantiert und die wässrige Phase wird mit 2 Mal 50 cm³ Dichlormethan wieder aufgenommen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, um 1,3 g eines Rückstands zu ergeben, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (84-8-8 in Volumen)]. Man erhält so 0,424 g eines Gemischs der Isomere (16R)/(16S) = 65/35 von 16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gelben Pulvers und 0,144 g des Gemischs der Isomere (16R)/(16S) > 95/5 von 16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gelben Pulvers. Jedes dieser Gemische wird durch HPLC gereinigt [Säule C18 (15–20 µm), (λ = 254 nm), Eluierungsmittel: Acetonitril – Wasser (80-20 in Volumen)], um insgesamt 0,250 g (16R)-16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines blassgelben Pulvers zu ergeben, das bei etwa 130°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,68 (s, 3H: CH₃ in 33); 1,70 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 2,12 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,65 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,78 und 3,18 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,25 (mt, 1H: CH in 16); 3,47 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,80 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 3,81 und 4,02 (2 d, J = 14 Hz, jeweils 1H: CH₂N); 3,96 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 4,38 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,66 (mt, 1H: CH in 14); 4,70 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,64 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,00 (mt, 1H: CONH); 6,14 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,50 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 7,25 bis 7,40 (mt, 5H: aromatische H von Benzyl); 8,09 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 2

(16R)-16-Cyclopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0035] Zu 3 g Pristinamycin II_B, gelöst in 30 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 9 g Magnesiumsulfat und 0,6 cm³ Cyclopropylamin zu. Nach 17 Stunden 30 Minuten Rühren setzt man 0,43 g Natriumcyanoborhydrid, dann nach 30 Minuten 0,5 cm³ Essigsäure zu. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden gerührt, dann über Celite filtriert. Das Celite wird mit Methanol gewaschen, dann wird das Filtrat unter vermindertem Druck (2,7 kPa) konzentriert, um 4,64 g eines gelben Schaums zu ergeben, der in 100 cm³ Ethylacetat und 5 cm³ Methanol gelöst, dann mit 3 Mal 25 cm³ destilliertem Wasser gewaschen wird. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) konzentriert, um 2,2 g eines gelben Schaums zu ergeben, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (84-8-8 in Volumen)]. Man isoliert 0,61 g eines gelben Pulvers, das in 15 cm³ Ethylether gerührt, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 30°C getrocknet wird, um 0,508 g (16R)-16-Cyclopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines cremefarbenen Pulvers zu ergeben, das bei etwa 135°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,35 bis 0,60 (mt, 4H: CH₂ von Cyclopropyl); 0,97 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,33 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,70 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,77 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,13 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,29 (mt, 1H: CH von Cyclopropyl); 2,74 (mt, 1H: CH in 4); 2,82 und 3,25 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,33 (mt, 1H: CH in 16); 3,51 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,83 und 3,99 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,35 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 (mt, 1H: CH in 14); 4,70 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 5,39 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,65 (mt, 1H: CH in 10); 5,79 (dd, J = 17 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 5,97 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,53 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,12 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 3

(16R)-16-Allylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0036] Indem man analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgeht, aber ausgehend von 5 g Pristinamycin II_B, gelöst in 70 cm³ Methanol, 15 g Magnesiumsulfat und 1,45 cm³ Allylamin und nach Zugabe von 0,714 g Natriumcyanoborhydrid und 5 cm³ Essigsäure nach 24 Stunden erhält man nach 1 Stunde zusätzlichem Rühren und nach Behandlung einen Feststoff, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (95-5 in Volumen)], um 0,975 g (16R)-16-Allylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines blassgelben Pulvers zu ergeben, das bei etwa 122–124°C schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,96 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,38 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,65 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,77 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,12 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,74 und 3,13 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 5 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,20 bis 3,35 (mt, 2H: CH in 16 und 1H von CH₂N); 3,45 bis 3,55 (mt, 2H: 1H von CH₂ in 9 und 1H von CH₂N); 3,83 und 3,98 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,38 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 (mt, 1H: CH in 14); 4,65 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 5,15 und 5,24 (2 dd, J = 10 und 1,5 Hz beziehungsweise J = 18 und 1,5 Hz, jeweils 1H: =CH₂ von Allyl); 5,40 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,66 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 17 und 2,5 Hz, 1H: CH in 6); 5,85 bis 6,00 (mt, 2H: CH= von Allyl und CONH); 6,16 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,52 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,10 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 4

(16R)-16-Propin-2-ylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0037] Indem man analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgeht, aber ausgehend von 5 g Pristinamycin II_B, gelöst in 70 cm³ Methanol, 10 g Magnesiumsulfat und 1,3 cm³ Propargylamin und nach Zugabe von 0,714 g Natriumcyanoborhydrid und 5 cm³ Essigsäure nach 22 Stunden erhält man nach 3 Stunden 30 min zusätzlichem Rühren und nach Behandlung 5,5 g eines Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (96-4 in Volumen)] für 0,266 g (16R)-16-Propin-2-ylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines ockerfarbenen Pulvers, das bei etwa 124°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,53 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,60 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,79 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,13 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26);

2,26 (t, J = 2 Hz, 1H: CH Propinyl); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,76 und 3,16 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,36 (mt, 1H: CH in 16); 3,48 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,56 (Grenz-AB, 2H: NCH₂ Propinyl); 3,84 und 3,99 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,40 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,69 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,11 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,52 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,08 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 5

(16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-desoxopristinamycin II_B

[0038] Indem man analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgeht, aber ausgehend von 5 g Pristinamycin II_B, gelöst in 70 cm³ Methanol, 10 g Magnesiumsulfat und 1,92 cm³ (R)-sec-Butylamin und nach Zugabe von 0,714 g Natriumcyanoborhydrid und 5 cm³ Essigsäure nach 20 Stunden Rühren erhält man nach 2 Stunden 30 min zusätzlichem Rühren und nach Behandlung 5,6 g eines Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (96-4 in Volumen)], um 0,680 g (16R)-16-[(R)-sec-Butylamino]-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gelben Pulvers zu ergeben, das bei etwa 156°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,15 (mt, 15H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 – CH₃ in 32 und 2 CH₃ von (N-2-Butyl)); 1,28 (mt, 2H: CH₂ von (N-1-Methylpropyl)); 1,50 bis 2,20 (mt, 7H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – CH₂ in 26 und CH in 29); 1,79 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,74 (mt, 1H: CH in 4); 3,00 bis 3,10 (mt, 2H: CH von (N-1-Methylpropyl) und 1H von CH₂ in 17); 3,25 (dd, J = 16 und 4 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,50 bis 3,60 (mt, 2H: 1H von CH₂ in 9 und CH in 16); 3,80 und 3,95 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,28 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,85 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,68 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 6); 6,10 bis 6,25 (mf verbreitert, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,55 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,11 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 6

(16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-desoxopristinamycin II_B

[0039] Indem man analog zu der in Beispiel 1 beschriebenen Weise vorgeht, aber ausgehend von 5 g Pristinamycin II_B, gelöst in 70 cm³ Methanol, 10 g Magnesiumsulfat und 1,92 cm³ (S)-sec-Butylamin und indem man nach 20 Stunden Rühren 0,714 g Natriumcyanoborhydrid und 5 cm³ Essigsäure zugibt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden 30 min gerührt und führt nach Behandlung zu einem Feststoff, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (96-4 in Volumen)]. Der erhaltene Feststoff wird in heißem Acetonitril umkristallisiert, um 0,590 g (16R)-16-[(S)-sec-Butylamino]-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gelben Pulvers zu ergeben, das bei etwa 150°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,15 (mt, 15H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 – CH₃ in 32 und 2 CH₃ von (N-1-Methylpropyl)); 1,44 (Quintuplett, J = 7 Hz, 2H: CH₂ von (N-1-Methylpropyl)); 1,60 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,76 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,04 (d breit, J = 14 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 15); 2,11 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,65 bis 2,85 (mt, 1H: CH in 4); 2,70 und 3,12 (2 dd, J = 16 und 11 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 2,80 (mt, 1H: CH von (N-1-Methylpropyl)); 3,35 (mt, 1H: CH in 16); 3,50 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,81 und 3,98 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,33 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,43 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,62 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 5,86 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,53 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,12 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 7

16-Amino-16-desoxopristinamycin II_B

[Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 75/25]:

[0040] Zu 100 g Pristinamycin II_B, gelöst in 1400 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 200 g Magnesiumsulfat, 74 g Ammoniumacetat und 28 g Natriumcyanoborhydrid zu. Nach 20 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert, dann das Celite mit Methanol gespült. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) konzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben, das in zwei gleiche Fraktionen geteilt wird, von denen jede in 1000 cm³ Dichlormethan verdünnt, dann mit einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung behandelt wird. Die organischen Phasen werden dekantiert und die wässrigen Phasen

mit 1000 cm³ Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, um 97,5 g eines dunkelgelben Pulvers zu ergeben. Dieses wird durch Flash-Chromatographie gereinigt [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (70-30 in Volumen)], um 21,7 g 16-Amino-16-Desoxopristinamycin II_B (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 75/25) in Form eines beige-gelben Pulvers zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum [Syn-Isomer (16R) 75%, Anti-Isomer (16S) 25%] (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,94 und 0,98 (2 d, J = 6,5 Hz: CH₃ in 30 und CH₃ in 31 des Syn-Isomers); 0,90 bis 1,15 (mt: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ in 32 des Anti-Isomers); 1,07 (d, J = 6,5 Hz: CH₃ in 32 des Syn-Isomers); 1,46 (mt: 1H von CH₂ in 15 des Syn-Isomers); 1,65 bis 2,00 (mt: 1H von CH₂ in 15 des Syn-Isomers – 1H von CH₂ in 15 des Anti-Isomers – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,73 und 1,78 (2 s: CH₃ in 33 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Syn-Isomers); 2,00 bis 2,30 (mt: 1H von CH₂ in 15 des Anti-Isomers und 1H von CH₂ in 26); 2,65 bis 2,80 (mt: CH in 4 und 1H von CH₂ in 17 des Syn-Isomers); 2,80 bis 2,90 (mt: CH₂ in 17 des Anti-Isomers); 2,95 (dd, J = 16 und 5 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Syn-Isomers); 3,30 bis 3,45 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers und CH in 16 des Syn-Isomers); 3,48 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 3,63 (mt: CH in 16 des Anti-Isomers); 3,80 und 3,91 (2 mts: CH₂ in 24 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₂ in 24 des Syn-Isomers); 4,37 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 4,45 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers); 4,65 bis 4,80 (mt: CH in 3 – CH in 27 und CH in 14 des Syn-Isomers); 4,85 (mt: CH in 14 des Anti-Isomers); 5,40 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Syn-Isomers); 5,65 (mt: CH in 10); 5,70 bis 5,85 (mt: CH in 6 und CH in 13 des Anti-Isomers); 6,00 bis 6,15 (mt: CONH); 6,18 und 6,22 (2 d, J = 16 Hz, CH in 11 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 11 des Anti-Isomers); 6,45 und 6,52 (2 dd, J = 16 und 5 Hz: CH in 5 des Anti-Isomers beziehungsweise CH in 5 des Syn-Isomers); 8,09 und 8,10 (s: CH in 20 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 20 des Anti-Isomers).

[0041] Durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, ausgehend von 16-Amino-16-desoxopristinamycin II_B (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 75/25), erhält man (16R)-16-Amino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Pulvers, das bei etwa 130°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 0,99 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,45 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,65 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,79 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,12 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,76 und 2,98 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 5 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,42 (mt, 1H: CH in 16); 3,48 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,93 (mt, 2H: CH₂ in 24); 4,40 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,42 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,67 (mt, 1H: CH in 10); 5,79 (dd, J = 17 und 2,5 Hz, 1H: CH in 6); 5,93 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,52 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,12 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 8

16-Methylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 70/30]:

[0042] Zu 20 g Pristinamycin II_B, gelöst in 280 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 56 g Magnesiumsulfat und 9,46 cm³ Methylamin, gelöst in Ethanol (etwa 8 M) zu. Das Reaktionsgemisch wird bei etwa 20°C 24 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann über Celite filtriert, dann das Celite mehrmals mit Methanol gewaschen. Man setzt dann dem Filtrat 2,86 g Natriumcyanoborhydrid und 9,46 cm³ Essigsäure zu. Nachdem das Reaktionsgemisch 5 Stunden lang gerührt wurde, wird die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 30°C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 200 cm³ Dichlormethan gelöst, dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden dekantiert, dann mit 3 × 100 cm³ Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) konzentriert, um 17,8 g eines orangefarbenen Pulvers zu ergeben, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (70-30, dann 60-40 in Volumen)]. Man isoliert so 10,5 g 16-Methylamino-16-Desoxopristinamycin II_B (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 70/30) in Form eines gelben Pulvers.

¹H-NMR-Spektrum [Syn-Isomer (16R) 70%, Anti-Isomer (16S) 30%] (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,10 (mt, 9H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ in 32); 1,20 bis 1,40 (mt: 1H von CH₂ in 15 des Syn-Isomers); 1,65 bis 2,00 (mt: 1H von CH₂ in 15 des Syn-Isomers – 1H von CH₂ in 15 des Anti-Isomers – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,73 und 1,77 (2 s: CH₃ in 33 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Syn-Isomers); 2,05 bis 2,15 (mt: 1H von CH₂ in 26); 2,18 (dt, J = 15 und 3 Hz, 1H von CH₂ in 15 des Anti-Isomers); 2,20 bis 2,60 (mf verbreitert: NH); 2,51 und 2,52 (2 s: NCH₃ des Anti-Isomers beziehungsweise NCH₃ des Syn-Isomers); 2,60 (dd, J = 16 und 11 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Anti-Isomers); 2,70 bis 2,80 (mt: CH₂ in 4);

2,75 (dd, J = 16 und 8 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Syn-Isomers); 3,05 bis 3,20 (mt: 1H von CH₂ in 17 und CH in 16 des Syn-Isomers); 3,30 bis 3,40 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers und CH in 16 des Anti-Isomers); 3,48 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 3,83 und 3,98 (2 mts, insgesamt 2H: CH₂ in 24); 4,37 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 4,50 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers); 4,65 bis 4,80 (mt: CH in 3 – CH in 27 und CH in 14 des Syn-Isomers); 4,83 (mt: CH in 14 des Anti-Isomers); 5,39 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Syn-Isomers); 5,65 (mt, 1H: CH in 10); 5,70 bis 5,85 (mt: CH in 6 und CH in 13 des Anti-Isomers); 5,96 (mt, 1H: CONH); 6,16 und 6,23 (2 d, J = 16 Hz, insgesamt 1H: CH in 11 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 11 des Anti-Isomers); 6,45 und 6,52 (2 dd, J = 16 und 5 Hz, insgesamt 1H: CH in 5 des Anti-Isomers beziehungsweise CH in 5 des Syn-Isomers); 8,10 und 8,12 (s: CH in 20 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 20 des Anti-Isomers).

[0043] Durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, ausgehend von 16-Methylamino-16-desoxopristinamycin II_B (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 70/30), erhält man (16R)-16-Methylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gelben Feststoffs, der bei etwa 128°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,96 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,33 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,60 bis 2,05 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,75 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,11 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,53 (s, 3H: NCH₃); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,75 und 3,12 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,10 bis 3,20 (mt, 1H: CH in 16); 3,48 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,82 und 3,98 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,37 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,40 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,64 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, J = 17 und 2,5 Hz, 1H: CH in 6); 5,96 (mt, 1H: CONH); 6,16 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,52 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,10 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 9

(16R)-16-Isopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B Hydrochlorid

[0044] Zu 12 g Pristinamycin II_B, gelöst in 120 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 72 g Magnesiumsulfat, 8,8 g Ammoniumacetat und 3,3 g Natriumcyanoborhydrid zu. Nach 20 Stunden Rühren setzt man 33,5 cm³ Aceton zu und das Reaktionsgemisch wird 7 Stunden bei etwa 20°C gerührt, bevor es über Celite filtriert wird. Das Celite wird mehrmals mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 30°C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 400 cm³ Dichlormethan gelöst und die so erhaltene Lösung wird mit 3 × 200 cm³ einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die endgültige organische Phase wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 30°C zur Trockne konzentriert, um 11,3 g eines orangefarbenen Pulvers zu ergeben, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsgradient: n-Butanol – Ethylacetat – Ethanol – Wasser (10-60-15-15, dann 20-50-15-15, dann 30-40-15-15 in Volumen)], um 2,92 g 16-Isopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 75/25) in Form eines gelben Pulvers zu ergeben. Die beiden Epimere werden durch zentrifugale Verteilungschromatographie getrennt [Eluierungsmittel: Ethylacetat – Hexan – Methanol – Wasser (2-1-1-1,8 in Volumen)], um 0,77 g (16R)-16-Isopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Pulvers zu ergeben. Dieses wird in einem Gemisch von 10,8 cm³ 0,1 N Salzsäure und 27,7 cm³ Wasser gelöst. Die so erhaltene Lösung wird dann filtriert und das Filtrat lyophilisiert, um 0,72 g (16R)-16-Isopropylamino-16-desoxopristinamycin II_B Hydrochlorid in Form eines weißen Pulvers zu ergeben, das bei etwa 135°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,44 und 1,54 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: 2CH₃ von Isopropyl); 1,70 bis 2,25 (mt, 7H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – CH₂ in 26 und CH in 29); 1,85 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,74 (mt, 1H: CH in 4); 3,34 (mt, 2H: CH₂ in 17); 3,45 (mt, 1H: CH von Isopropyl); 3,56 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,67 (mt, 1H: CH in 16); 3,82 und 3,95 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,31 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 4,85 (mt, 1H: CH in 14); 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,75 (mt, 1H: CH in 10); 5,83 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,22 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,46 (mt, 1H: CONH); 6,54 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,10 (s: CH in 20).

Beispiel 10

(16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0045] Zu 20 g Pristinamycin II_B, gelöst in 300 cm³ Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 50 g Magnesiumsulfat und 9,5 cm³ Methylamin zu. Nach 22 Stunden Rühren kühlt man das Reaktionsgemisch

auf -5°C ab und man setzt 16,1 g Natriumtriacetoxyborhydrid zu. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden zwischen -5°C und 0°C gerührt, dann lässt man die Temperatur wieder auf etwa 20°C in 12 Stunden ansteigen. Man setzt dann 11,35 g Paraformaldehyd, dann nach 6 Stunden Rühren 16,1 g Natriumtriacetoxyborhydrid zu. Man rührt dann 1 Stunde, bevor man 2,27 g Paraformaldehyd zugibt. Nach 16 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert. Das Celite wird mit 300 cm^3 Methanol gewaschen, das Filtrat wird unter vermindertem Druck ($2,7\text{ kPa}$) zur Trockne konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben, der in 500 cm^3 Dichlormethan gelöst wird. Die organische Phase wird mit 600 cm^3 einer wässrigen 5%igen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird dekantiert und die wässrige Phase wird mit 2 Mal 500 cm^3 Dichlormethan wieder aufgenommen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck ($2,7\text{ kPa}$) zur Trockne konzentriert, um 23 g eines braunen Pulvers zu ergeben, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (90-5-5 in Volumen)]. Man erhält so 3,4 g (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines beige-braunen Pulvers, das bei etwa 122°C (Zers.) schmilzt.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz , CDCl_3 , δ in ppm): 0,95 und 0,98 (2 d, $J = 6,5\text{ Hz}$, jeweils 3H: CH_3 in 30 und CH_3 in 31); 1,07 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, 3H: CH_3 in 32); 1,60 bis 2,00 (mt, 6H: CH_2 in 15 – CH_2 in 25 – 1H von CH_2 in 26 und CH in 29); 1,78 (s, 3H: CH_3 in 33); 2,11 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 26); 2,36 (s, 6H: $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,61 (dd, $J = 16$ und 10 Hz , 1H: 1H von CH_2 in 17); 2,72 (mt, 1H: CH in 4); 2,98 (dd, $J = 16$ und 4 Hz , 1H: 1H von CH_2 in 17); 3,21 (mt, 1H: CH in 16); 3,52 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 9); 3,83 und 3,92 (2 mts, jeweils 1H: CH_2 in 24); 4,32 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 9); 4,67 (mt, 1H: CH in 14); 4,74 (dd, $J = 9$ und 3 Hz , 1H: CH in 27); 4,79 (dd, $J = 10$ und 2 Hz , 1H: CH in 3); 5,35 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H: CH in 13); 5,65 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, $J = 16$ und 2 Hz , 1H: CH in 6); 6,07 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H: CH in 11); 6,53 (dd, $J = 16$ und 5 Hz , 1H: CH in 5); 8,06 (s: CH in 20).

Beispiel 11

(16R)-16-(Allyl)(methyl)amino-16-desoxopristinamycin II_B

[0046] Zu 7 g Pristinamycin II_B, gelöst in 100 cm^3 Methanol, setzt man bei etwa 20°C unter Argonatmosphäre 20 g Magnesiumsulfat und $2,3\text{ cm}^3$ Allylamin zu. Nach 21 Stunden 45 Minuten Rühren setzt man $0,5\text{ cm}^3$ Allylamin, dann nach 4 Stunden 45 Minuten $1,67\text{ g}$ Natriumcyanoborhydrid, dann 7 cm^3 Essigsäure zu. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden 30 Minuten gerührt, bevor zusätzliche 100 mg Natriumcyanoborhydrid zugegeben werden. Nach weiteren 25 Stunden Rühren werden $2,39\text{ g}$ Paraformaldehyd zugegeben und weitergerührt. Die gleiche Menge Paraformaldehyd wird 3 Mal mit einer halben Stunde Zeitabstand zugesetzt und eine Stunde nach der letzten Zugabe setzt man 450 mg Natriumcyanoborhydrid, $3,5\text{ cm}^3$ Essigsäure, dann erneut $2,39\text{ g}$ Paraformaldehyd zu. Nach 19 Stunden 30 Minuten Rühren wird das Gemisch über Celite filtriert, dann mit Methanol gespült. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck ($2,7\text{ kPa}$) bei 30°C zur Trockne konzentriert, dann der erhaltene Rückstand mit 300 cm^3 Methylenchlorid und 600 cm^3 einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung wieder aufgenommen. Die wässrige Phase wird dekantiert, dann mit 200 cm^3 Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 300 cm^3 destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck ($2,7\text{ kPa}$) zur Trockne konzentriert, um einen Feststoff zu ergeben, der unter vermindertem Druck (90 Pa) bei 20°C getrocknet, dann durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol (95-5 in Volumen)]. Man erhält $1,25\text{ g}$ (16R)-16-(Allyl)(methyl)amino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines gebrochenen weißen Feststoffs, der bei etwa 124°C (Zers.) schmilzt.

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum 400 MHz , CDCl_3 , δ in ppm): 0,95 und 0,99 (2 d, $J = 6,5\text{ Hz}$, jeweils 3H: CH_3 in 30 und CH_3 in 31); 1,08 (d, $J = 6,5\text{ Hz}$, 3H: CH_3 in 32); 1,65 bis 2,00 (mt, 6H: CH_2 in 15 – CH_2 in 25 – 1H von CH_2 in 26 und CH in 29); 1,78 (s, 3H: CH_3 in 33); 2,12 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 26); 2,32 (s, 3H: NCH_3); 2,64 und 2,98 (2 dd, $J = 16$ und 10 Hz beziehungsweise $J = 16$ und 4 Hz , jeweils 1H: CH_2 in 17); 2,73 (mt, 1H: CH in 4); 3,05 und 3,28 (2 dd, $J = 14$ und 7 Hz beziehungsweise $J = 14$ und 6 Hz , jeweils 1H: CH_2 von $\text{N}(\text{Allyl})$); 3,35 (mt, 1H: CH in 16); 3,52 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 9); 3,84 und 3,93 (2 mts, jeweils 1H: CH_2 in 24); 4,34 (mt, 1H: 1H von CH_2 in 9); 4,67 (mt, 1H: CH in 14); 4,75 (dd, $J = 9$ und $2,5\text{ Hz}$, 1H: CH in 27); 4,80 (dd, $J = 8$ und $1,5\text{ Hz}$, 1H: CH in 3); 5,19 und 5,23 (d, $J = 10\text{ Hz}$ beziehungsweise dd, $J = 18$ und $1,5\text{ Hz}$, jeweils 1H: $=\text{CH}_2$ von Allyl); 5,36 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 1H: CH in 13); 5,67 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, $J = 17$ und $2,5\text{ Hz}$, 1H: CH in 6); 5,80 bis 5,95 (mt, 1H: CH= von Allyl); 6,02 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H: CH in 11); 6,53 (dd, $J = 17$ und 5 Hz , 1H: CH in 5); 8,07 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 12

16-Propin-2-ylamino-16-desoxopristinamycin II_A

[Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 65/35]

[0047] Zu 0,5 g Pristinamycin II_A, gelöst in 70 cm³ wasserfreiem Acetonitril, setzt man bei einer Temperatur nahe 20°C unter Argonatmosphäre 0,130 cm³ Propargylamin, dann 0,053 cm³ Essigsäure zu. Das Gemisch wird 18 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt, dann setzt man zusätzliche 0,13 cm³ Propargylamin zu. Das Gemisch wird 4 Stunden bei einer Temperatur von 20°C gerührt, wird dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 30°C bis zum Auftreten eines Niederschlags konzentriert. Man gibt dann bei einer Temperatur nahe 20°C unter Argonatmosphäre 0,072 g Natriumcyanoborhydrid, dann 1,2 cm³ konzentrierte Essigsäure zu. Das Gemisch wird 1 Stunde 30 Minuten bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird dann mit Dichlormethan wieder aufgenommen und die organische Phase zwei Mal mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden vereinigt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine Glasfritte filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie über eine präparative Platte (Kieselgel 60F₂₅₄ Merck; Dicke = 2 mm, 20 × 20 cm) gereinigt, indem man mit einem Gemisch Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (90-5-5 in Volumen) eluiert, um 0,205 g 16-Propin-2-ylamino-16-desoxopristinamycin II_A (Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 65/35) in Form eines beigen Pulvers zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum [Syn-Isomer (16R) 65% und Anti-Isomer (16S) 35%] (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,05 bis 1,20 (mt, 3H: CH₃ in 32); 1,50 bis 2,10 (mt: CH₂ in 15 und CH in 29); 1,64 und 1,74 (2 s: CH₃ in 33 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Syn-Isomers); 2,27 und 2,32 (2 t, J = 2,5 Hz: CH von 2-Propinyl des Syn-Isomers beziehungsweise CH von 2-Propinyl des Anti-Isomers); 2,55 bis 2,95 (mt: CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 17 – CH in 16 des Syn-Isomers und CH in 4); 3,00 (dd, J = 14 und 2,5 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Syn-Isomers); 3,22 (dd, J = 14 und 2,5 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Anti-Isomers); 3,36 (mt, 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers); 3,45 bis 3,60 (mt: NCH₂ von 2-Propinyl und CH in 16 des Anti-Isomers); 3,82 (d breit, J = 18 Hz: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 4,10 bis 4,60 (mt: CH₂ in 24 – 1H von CH₂ in 9 und CH in 14 des Syn-Isomers); 4,75 bis 4,85 (mt: CH in 14 des Anti-Isomers und CH in 13 des Syn-Isomers); 4,90 bis 5,00 (mt, 1H: CH in 3); 5,45 bis 5,60 (mt: CH in 10 des Anti-Isomers); 5,50 (d, J = 8 Hz: CH in 13 des Anti-Isomers); 5,64 (mt: CH in 10 des Syn-Isomers); 5,80 bis 6,10 (mt: CH in 6 – CH in 11 und CH in 26 des Anti-Isomers); 6,13 (t, J = 3 Hz: CH in 26 des Syn-Isomers); 6,53 (dd, J = 16 und 6 Hz: CH in 5 des Anti-Isomers); 6,55 bis 6,70 (mt: CONH des Anti-Isomers); 6,61 (dd, J = 16 und 7 Hz: CH in 5 des Syn-Isomers); 7,48 (mt: CONH des Syn-Isomers); 7,87 und 8,08 (2 s: CH in 20 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 20 des Anti-Isomers).

Beispiel 13

16-Allylamino-16-desoxopristinamycin II_A

[Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 65/35]

[0048] Zu einer Suspension von 0,5 g Pristinamycin II_A in 15 cm³ Acetonitril und 0,143 cm³ Allylamin, die auf einer Temperatur nahe 20°C gehalten wird, setzt man 0,054 cm³ Essigsäure zu. Nach einer Stunde bei einer Temperatur nahe 20°C setzt man nacheinander 0,072 g Natriumcyanoborhydrid, dann 1 cm³ Essigsäure zu. Nach einer Stunde bei einer Temperatur nahe 20°C setzt man dem Reaktionsgemisch 7 cm³ Wasser und 15 cm³ Dichlormethan zu. Die organische Phase wird dekantiert, dann mit zwei Mal 10 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen werden mit 10 cm³ Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter vermindertem Druck (etwa 2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 40°C konzentriert. Man erhält so einen leuchtendgelben Schaum, den man durch präparative Dünnschichtchromatographie reinigt: 6 präparative Platten Merck, Kieselgel 60F₂₅₄, 20 × 20 cm, Dicke 2 mm, Auftrag in Lösung in Dichlormethan, indem man mit einem Gemisch Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (80-10-10 in Volumen) eluiert, um 0,179 g 16-Allylamino-16-desoxopristinamycin II_A (Gemisch der Isomere (16R) : (16S) = 65/35) in Form eines cremefarbenen Schaums zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum [Gemisch der Isomere (16R) : (16S) = 65/35] (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,10 bis 1,20 (mt, 3H: CH₃ in 32); 1,64 und 1,71 (2 s, insgesamt 3H: CH₃ in 33 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Syn-Isomers); 1,70 bis 2,10 (mt, 3H: CH₂ in 15 und CH in 29); 2,60 bis 2,90 (mt: CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 17 – CH in 16 des Syn-Isomers und CH in 4); 3,06 (d breit,

J = 14 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Syn-Isomers); 3,22 (d breit, J = 15 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Anti-Isomers); 3,30 bis 3,55 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers – NCH₂ von Allyl und CH in 16 des Anti-Isomers); 3,85 (d breit, J = 18 Hz: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers); 4,10 bis 4,60 (mt: CH₂ in 24 – 1H von CH₂ in 9 und CH in 14 des Syn-Isomers); 4,80 (mt: CH in 14 des Anti-Isomers); 4,87 (d breit, J = 8 Hz: CH in 13 des Syn-Isomers); 4,90 bis 5,00 (mt, 1H: CH in 3); 5,15 bis 5,30 (mt: = CH₂ von Allyl); 5,45 bis 5,60 (mt: CH in 10 des Anti-Isomers); 5,55 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Anti-Isomers); 5,63 (mt: CH in 10 des Syn-Isomers); 5,85 bis 6,10 (mt: CH in 6 – CH in 11 – CH in 26 des Anti-Isomers und =CH von Allyl); 6,14 (s breit: CH in 26 des Syn-Isomers); 6,45 bis 6,60 (mt: CH in 5 des Anti-Isomers und CONH des Anti-Isomers); 6,62 (dd, J = 16 und 7 Hz: CH in 5 des Syn-Isomers); 7,39 (mt: CONH des Syn-Isomers); 7,88 und 8,07 (2 s: CH in 20 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 20 des Anti-Isomers).

Beispiel 14

(16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_A

[0049] Zu 28,5 g Pristinamycin II_A, gelöst in 780 cm³ wasserfreiem Acetonitril, setzt man bei einer Temperatur nahe 20°C unter Argonatmosphäre 6,9 cm³ Methylamin (8 M in Ethanol), dann 1,43 cm³ Essigsäure zu. Man rührt 48 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C, dann gibt man unter Argonatmosphäre 3,8 g Natriumcyanoborhydrid und 12 cm³ Essigsäure zu. Das Gemisch wird 3 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt, bevor erneut 11 cm³ Essigsäure zugesetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird nochmals 7,5 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt. Man setzt dann 6 g Paraformaldehyd zu und man belässt das Gemisch 17 Stunden lang bei einer Temperatur nahe 20°C unter Rühren. Die erhaltene weiße Suspension wird filtriert und das Filtrat wird unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 30°C konzentriert. Das verbleibende dickflüssige Öl wird dann mit 800 cm³ Ethylacetat und mit 300 cm³ Wasser wieder aufgenommen. Nach etwa 15-minütigem Rühren wird der pH der erhaltenen Lösung zuerst durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge auf 9, dann durch Zugabe von 150 cm³ 1 N Natronlauge auf 11 gebracht. Das erhaltene Gemisch wird etwa eine Stunde gerührt, bevor erneut 50 cm³ 1 N Natronlauge zugegeben werden und nochmals etwa eine Stunde gerührt wird. Das sich ergebende Gemisch wird dekantiert und die organische Phase mit 2 Mal 100 cm³ Wasser gewaschen, dann drei Mal mit 1 N HCl (nacheinander 1000 cm³, 100 cm³ und 50 cm³) extrahiert. Die vereinigten sauren wässrigen Phasen werden mit 200 cm³ Ether extrahiert, dann durch Zugabe von 23 cm³ konzentrierter Natronlauge auf pH 10–11 alkalisch gemacht. Die erhaltene wässrige Phase wird mit 2 Mal 300 cm³ Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt, mit 100 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine Glasfritte filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 30°C zur Trockne konzentriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wird in 200 cm³ Ether gerührt, dann filtriert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (90 Pa, bei etwa 20°C), um 20 g eines weißen Pulvers zu ergeben. Dieses wird durch Flash-Chromatographie gereinigt [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (92-4-4, dann 84-8-8 in Volumen)], um 5,2 g (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_A in Form eines weißen Feststoffs zu ergeben. 4,5 g dieses Feststoffs werden in einem Gemisch Acetonitril – Wasser (18 cm³–9 cm³) umkristallisiert, um nach Abnutschen und Trocknen unter vermindertem Druck (90 Pa, bei etwa 20°C) 3,46 g eines weißen Pulvers, das bei etwa 212°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,63 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,73 (s, 3H: CH₃ in 33); 1,95 bis 2,10 (mt, 2H: 1H von CH₂ in 15 und CH in 29); 2,36 (s, 6H: N(CH₃)₂); 2,50 bis 2,65 (mt, 2H: 1H von CH₂ in 17 und CH in 16); 2,65 bis 2,75 (mt, 2H: CH in 4 und 1H von CH₂ in 25); 2,80 bis 2,95 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 25); 2,97 (d, J = 11 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,79 (d breit, J = 18 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,21 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 4,30 bis 4,50 (mt, 3H: 1H von CH₂ in 9 – 1H von CH₂ in 24 und CH in 14); 4,79 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 4,97 (dd, J = 10 und 1,5 Hz, 1H: CH in 3); 5,64 (mt, 1H: CH in 10); 5,90 (d breit, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,04 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 6); 6,13 (t, J = 3 Hz, 1H: CH in 26); 6,62 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 7,51 (mt, 1H: CONH); 7,87 (s: CH in 20).

Beispiel 15

(16R)-16-Methylamino-16-desoxopristinamycin II_A

[0050] Indem man wie in den Beispielen 12 und 13 beschrieben ausgehend von Pristinamycin IIA vorgeht, erhält man (16R)-16-Methylamino-16-desoxopristinamycin II_A in Form eines cremefarbenen Schaums, der bei etwa 130°C (Zers.) schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,12 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,72 (s, 3H: CH₃ in 33); 1,80 bis 2,10 (mt, 3H: CH₂ in 15 und CH in 29); 2,58 (s, 3H:

NCH₃); 2,60 bis 2,90 (mt, 4H: CH in 4 – 1H von CH₂ in 17 und CH₂ in 25); 3,12 (dd, J = 14 und 1,5 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,35 bis 3,45 (mt, 1H: CH in 16); 3,86 (d breit, J = 18 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,18 bis 4,40 (mt, 3H: 1H von CH₂ in 9 und CH₂ in 24); 4,55 (mt, 1H: CH in 14); 4,89 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 4,93 (dd, J = 10 und 1,5 Hz, 1H: CH in 3); 5,62 (mt, 1H: CH in 10); 5,90 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,01 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 6); 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H: CH in 26); 6,61 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 7,38 (mt, 1H: CONH); 7,90 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 16

16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_A

[Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 50/50]

[0051] Indem man wie in den Beispielen 12 und 13 beschrieben ausgehend von Pristinamycin IIA vorgeht, erhält man 16-Benzylamino-16-desoxopristinamycin II_A [Gemisch der Isomere (16R)/(16S) = 50/50] in Form eines weißen Pulvers.

¹H-NMR-Spektrum [Syn-Isomer (16R) 50% und Anti-Isomer (16S) 50%] (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,05 bis 1,20 (mt, 3H: CH₃ in 32); 1,45 und 1,63 (2 s: CH₃ in 33 des Anti-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Syn-Isomers); 1,50 bis 2,15 (mt, die 3H, die entsprechen: CH₂ in 15 und CH in 29); 2,60 bis 2,95 (mt: CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 17 des Anti-Isomers – CH₂ in 17 des Syn-Isomers und CH in 4); 3,12 (mt: CH in 16 des Syn-Isomers); 3,29 (d breit, J = 15 Hz: 1H von CH₂ in 17 des Anti-Isomers); 3,35 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Anti-Isomers); 3,47 (mt: CH in 16 des Anti-Isomers); 3,80 bis 4,10 (mt: 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers und NCH₂ von Benzyl); 4,10 bis 4,45 (mt: CH₂ in 24 – 1H von CH₂ in 9 des Syn-Isomers und CH in 14 des Syn-Isomers); 4,54 (mt: 1H von CH₂ in 9 des des Anti-Isomers); 4,75 bis 4,85 (mt: CH in 14 des Anti-Isomers und CH in 13 des Syn-Isomers); 4,90 bis 5,00 (mt, 1H: CH in 3); 5,40 (d, J = 8 Hz: CH in 13 des Anti-Isomers); 5,45 bis 5,65 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 bis 6,05 (mt, 2H: CH in 6 und CH in 11); 6,08 und 6,14 (2 t, J = 3 Hz, insgesamt 1H: CH in 26 des Anti-Isomers beziehungsweise CH in 26 des Syn-Isomers); 6,45 bis 6,55 (mt: CONH des Anti-Isomers); 6,54 (dd, J = 16 und 6 Hz: CH in 5 des Anti-Isomers); 6,61 (dd, J = 16 und 7 Hz: CH in 5 des Syn-Isomers); 7,25 bis 7,45 (mt, 5H von Phenyl und CONH des Syn-Isomers); 7,86 und 8,09 (2 s: CH in 20 des Syn-Isomers beziehungsweise CH in 20 des Anti-Isomers).

Beispiel 17

(16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0052] In einen unter Stickstoffatmosphäre gehaltenen Kolben bringt man 10 g O-Methyloxim von Pristinamycin II_B (70/30-Gemisch des Z- und E-Isomers), gelöst in 300 cm³ Methanol, und 100 cm³ Essigsäure. Das Gemisch wird auf –70°C abgekühlt, bevor 10,3 g Natriumcyanoborhydrid zugesetzt werden. Die Temperatur lässt man langsam auf etwa 20°C wieder ansteigen und die Reaktion wird 48 Stunden ohne Rühren belassen. Ein Argonstrom wird eine Stunde lang in die unter einem Abzug gehaltene Lösung geleitet, dann werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 20°C eingedampft und der Rückstand mit 200 cm³ Methylenchlorid und 100 cm³ destilliertem Wasser wieder aufgenommen. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 30 cm³ konzentrierter NaOH auf pH 8 alkalisch gemacht und das Gemisch 30 Minuten gerührt, bevor es in einen Scheidetrichter überführt wird. Die organische Phase wird dekantiert, dann mit 2 Mal 100 cm³ destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird dekantiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 20°C konzentriert, um ein farbloses Öl zu ergeben, das in Diethylether gerührt wird, der erhaltene Niederschlag wird filtriert. Man erhält so 9,1 g eines weißen Pulvers, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 97-3 in Volumen). Man isoliert 1,88 g (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Pulvers, das bei 195°C schmilzt.

¹H-NMR-Spektrum (600 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,60 bis 2,00 (mt, 6H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,80 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,15 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,76 und 3,24 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,45 bis 3,55 (mt, 2H: CH in 16 und 1H von CH₂ in 9); 3,60 (s, 3H: OCH₃); 3,92 (mt, 2H: CH₂ in 24); 4,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,70 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,14 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,51 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,09 (s, 1H: CH in 20).

[0053] Das O-Methyloxim (70/30-Gemisch des Z- und E-Isomers) von Pristinamycin II_B kann auf die folgende Weise hergestellt werden:

In einen Dreihalskolben bringt man 20 g Pristinamycin II_B, gelöst in 800 cm³ wasserfreiem Pyridin, dann setzt man 4,2 g Methoxyamin Hydrochlorid zu. Nach 21 Stunden Rühren wird das Pyridin unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 40°C eingedampft, dann der erhaltene Rückstand mit 500 cm³ Methylenchlorid und 1 Liter destilliertem Wasser wieder aufgenommen. Die organische Phase wird dekantiert, mit zwei Mal 1 Liter destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 40°C zur Trockne konzentriert, um einen Rückstand zu ergeben, der in 300 cm³ Diethylether gerührt wird. Der Niederschlag wird filtriert, unter vermindertem Druck (90 Pa) getrocknet, dann durch Flash-Chromatographie gereinigt (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 95-5 in Volumen). Man erhält so 16,9 g O-Methyloxim von Pristinamycin II_B (70/30-Gemisch des Z- und E-Isomers) in Form eines weißen Feststoffs, der bei etwa 198–199°C (Zers.) schmilzt und der so, wie er ist, für die folgenden Arbeitsgänge verwendet wird.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,10 (mt, 9H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ in 32); 1,73 und 1,74 (2 s, insgesamt 3H: CH₃ in 33 des E-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Z-Isomers); 1,75 bis 2,35 (mt: CH₂ in 25 – CH₂ in 26 – CH in 29 und 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 2,51 und 2,65 (2 dd, J = 17 und 6 Hz beziehungsweise J = 17 und 5 Hz: CH₂ in 15 des Z-Isomers); 2,65 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 3,00 (dd, J = 13 und 6 Hz: 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 3,22 (d, J = 6 Hz: OH des Z-Isomers); 3,30 bis 3,45 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,58 und 3,68 (2 d, J = 15 Hz: CH₂ in 17 des E-Isomers); 3,65 bis 3,80 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 3,62 und 4,04 (2 d, J = 16,5 Hz: CH₂ in 17 des Z-Isomers); 3,92 und 3,94 (2 s, insgesamt 3H: OCH₃ des Z-Isomers beziehungsweise OCH₃ des E-Isomers); 3,95 bis 4,20 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 4,35 bis 4,55 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,60 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 4,80 bis 4,90 (mt: CH in 13 des E-Isomers und CH in 14 des Z-Isomers); 5,06 (mt: CH in 14 des E-Isomers); 5,57 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Z-Isomers); 5,60 bis 5,90 (mt, 2H: CH in 10 und CH in 6); 6,05 und 6,14 (2 d, J = 16 Hz, insgesamt 1H: CH in 11 des E-Isomers beziehungsweise CH in 11 des Z-Isomers); 6,28 (mt: CONH des Z-Isomers); 6,47 (d, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 7,47 (mt: CONH des E-Isomers); 7,77 (s: CH in 20 des E-Isomers); 8,08 (s: CH in 20 des Z-Isomers).

Beispiel 18

(16R)-16-Ethoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0054] Indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 1,53 g O-Ethylloxim von Pristinamycin II_B (50/50-Gemisch des Z- und E-Isomers), gelöst in 45 cm³ Methanol, 15 cm³ Essigsäure und 1,67 g Natriumcyanoborhydrid und nach 67 Stunden Reaktion erhält man 1,4 g eines weißen Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 97/3 in Volumen), um 360 mg (16R)-16-Ethoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Feststoffs, der bei 205°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,96 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,19 (t, J = 7 Hz, 3H: CH₃ von Ethyl); 1,60 bis 2,00 (mt, 6H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,80 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,14 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,76 und 3,26 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,45 bis 3,55 (mt, 2H: CH in 16 und 1H von CH₂ in 9); 3,79 (q, J = 7 Hz, 2H: CH₂ von Ethyl); 3,93 (mt, 2H: CH₂ in 24); 4,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,70 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,13 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,51 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,08 (s, 1H: CH in 20).

[0055] Das O-Ethylloxim (70/30-Gemisch des Z- und E-Isomers) von Pristinamycin II_B kann hergestellt werden, indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 12 g Pristinamycin II_B, 2,44 g O-Ethylhydroxylamin Hydrochlorid in 400 cm³ Pyridin. Nach Extraktion und Rühren in Diethylether erhält man 11,28 g O-Ethylloxim von Pristinamycin II_B (70/30-Gemisch des Z- und E-Isomers) in Form eines hellgelben Feststoffs, der bei etwa 114°C (Zers.) schmilzt und der so, wie er ist, für die folgenden Arbeitsgänge verwendet wird.

¹H-NMR-Spektrum des 70/30-Gemischs der beiden Z/E-Isomere (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,10 (mt, 9H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ in 32); 1,25 bis 1,35 (mt, 3H: CH₃ von Ethyl); 1,70 und 1,75 (2 s, insgesamt 3H: CH₃ in 33 des E-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Z-Isomers); 1,75 bis 2,35 (mt: CH₂ in 25 – CH₂ in 26 – CH in 29 und 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 2,52 und 2,68 (2 dd, J = 16,5 und 6 Hz beziehungsweise J = 16,5 und 5 Hz: CH₂ in 15 des Z-Isomers); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 3,02 (dd, J = 13 und 5 Hz: 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 3,25 (d, J = 6 Hz: OH des Z-Isomers); 3,30 bis 3,45 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,61 und 3,72 (2 d, J = 15 Hz: CH₂ in 17 des E-Isomers); 3,70 bis 3,80 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 3,63 und 4,07 (2 d, J = 16 Hz, CH₂ in 17 des Z-Isomers); 4,00 bis 4,25 (mt, 3H: 1H von CH₂ in 24 und OCH₂); 4,40 bis 4,55 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 bis 4,90 (mt: CH in 27 – CH in 3 und CH in 14 des Z-Isomers); 4,91 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des E-Isomers); 5,08 (mt: CH in 14 des E-Isomers); 5,59 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Z-Isomers); 5,65 bis 5,80 (mt, 1H: CH in 10); 5,79 und 5,85 (2 dd, J = 17 und 2 Hz beziehungsweise J = 17 und 1,5 Hz, insgesamt 1H: CH in 6 des Z-Isomers und CH in 6 des E-Isomers); 6,06 und 6,15 (2 d, J = 16 Hz,

insgesamt 1H: CH in 11 des E-Isomers beziehungsweise CH in 11 des Z-Isomers); 6,24 (mt: CONH des Z-Isomers); 6,40 bis 6,55 (mt, 1H: CH in 5); 7,43 (mt: CONH des E-Isomers); 7,79 (s: CH in 20 des E-Isomers); 8,09 (s: CH in 20 des Z-Isomers).

Beispiel 19

(16R)-16-Allyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0056] Indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 1,46 g O-Allyloxim von Pristinamycin II_B (Gemisch der Z/E-Isomere 65/35), gelöst in 42 cm³ Methanol, 14 cm³ Essigsäure und 1,57 g Natriumcyanoborhydrid und nach 96 Stunden Reaktion isoliert man 1,3 g eines weißen Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 97/3 in Volumen), um 0,31 g (16R)-16-Allyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Feststoffs, der bei 130°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,60 bis 2,05 (mt, 6H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 1,80 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,14 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,24 (s breit, 1H: OH); 2,70 bis 2,85 (mt, 1H: CH in 4); 2,77 und 3,27 (2 dd, J = 16 und 8 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 3,45 bis 3,55 (mt, 2H: CH in 16 und 1H von CH₂ in 9); 3,92 (mt, 2H: CH₂ in 24); 4,25 (mt, 2H: CH₂O); 4,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,70 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,23 und 5,30 (2 dd, J = 10 und 1,5 Hz beziehungsweise J = 18 und 1,5 Hz, jeweils 1H: =CH₂ von Allyl); 5,34 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,60 (mf, 1H: NH); 5,70 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 5,95 (mt, 1H: CH von Allyl); 6,12 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,51 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,09 (s, 1H: CH in 20).

[0057] Das O-Allyloxim von Pristinamycin II_B (65/55-Gemisch des Z- und E-Isomers) kann hergestellt werden, indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 5 g Pristinamycin II_B, 1,14 g O-Allyl-hydroxylamin Hydrochlorid in 200 cm³ Pyridin. Nach Extraktion und Rühren in Diethylether erhält man 4,2 g O-Allyloxim von Pristinamycin II_B (65/55-Gemisch des Z- und E-Isomers) in Form eines ockergelben Feststoffs, der bei 102–104°C schmilzt und der so, wie er ist, für die folgenden Arbeitsgänge verwendet wird.

¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,10 (mt, 9H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ in 32); 1,73 und 1,74 (2 s, insgesamt 3H: CH₃ in 33 des E-Isomers beziehungsweise CH₃ in 33 des Z-Isomers); 1,75 bis 2,35 (mt: CH₂ in 25 – CH₂ in 26 – CH in 29 und 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 2,51 und 2,65 (2 dd, J = 17 und 6 Hz beziehungsweise J = 17 und 5 Hz: CH₂ in 15 des Z-Isomers); 2,65 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 3,00 (dd, J = 13 und 6 Hz: 1H von CH₂ in 15 des E-Isomers); 3,22 (d, J = 6 Hz: OH des Z-Isomers); 3,30 bis 3,45 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,58 und 3,68 (2 d, J = 15 Hz: CH₂ in 17 des E-Isomers); 3,65 bis 3,80 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 3,62 und 4,04 (2 d, J = 16,5 Hz: CH₂ in 17 des Z-Isomers); 3,92 und 3,94 (2 s, insgesamt 3H: OCH₃ des Z-Isomers beziehungsweise OCH₃ des E-Isomers); 3,95 bis 4,20 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 4,35 bis 4,55 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,60 bis 4,80 (mt, 2H: CH in 3 und CH in 27); 4,80 bis 4,90 (mt: CH in 13 des E-Isomers und CH in 14 des Z-Isomers); 5,06 (mt: CH in 14 des E-Isomers); 5,57 (d, J = 9 Hz: CH in 13 des Z-Isomers); 5,60 bis 5,90 (mt, 2H: CH in 10 und CH in 6); 6,05 und 6,14 (2 d, J = 16 Hz, insgesamt 1H: CH in 11 des E-Isomers beziehungsweise CH in 11 des Z-Isomers); 6,28 (mt: CONH des Z-Isomers); 6,47 (d, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 7,47 (mt: CONH des E-Isomers); 7,77 (s: CH in 20 des E-Isomers); 8,08 (s: CH in 20 des Z-Isomers).

Beispiel 20

(16R)-16-Propyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B

[0058] Indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 1,5 g O-Propyloxim von Pristinamycin II_B (50/50-Gemisch des Z- und E-Isomers), gelöst in 45 cm³ Methanol, 15 cm³ Essigsäure und 1,61 g Natriumcyanoborhydrid und nach 50 Stunden Reaktion isoliert man 1,4 g eines weißen Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 97/3 in Volumen), um 0,31 g (16R)-16-Propyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines weißen Feststoffs, der bei 135°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 9H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 und CH₃ von Propyl); 1,08 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,55 bis 1,70 (mt, 3H: 1H von CH₂ in 15 und zentrales CH₂ von Propyl); 1,70 bis 2,00 (mt, 5H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH von 29); 1,80 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,14 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,20 bis 2,35 (mf verbreitert, 1H: OH); 2,70 bis 2,80 (mt, 1H: CH in 4); 2,75 (dd, J = 16 und 8 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,27 (dd, J = 16 und 4 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,40 bis 3,55 (mt, 2H: CH in 16 und 1H von CH₂ in 9); 3,69 (t, J = 6,5 Hz, 2H: OCH₂); 3,85 bis 4,00 (mt, 2H: CH₂ in 24); 4,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,65 bis 4,80 (mt, 3H: CH in 3 – CH in 14 und CH in 27); 5,36 (d, J = 9 Hz, 1H:

CH in 13); 5,40 bis 5,60 (mf verbreitert, 1H: NH); 5,70 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 1,5 Hz, 1H: CH in 6); 6,14 (mt, 1H: CONH); 6,17 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,51 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,08 (s, 1H: CH in 20).

[0059] Das O-Propyloxim von Pristinamycin II_B (85/15-Gemisch des Z- und E-Isomers) kann hergestellt werden, indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 4 g Pristinamycin II_B, 2,6 g O-Propyl-hydroxylamin Hydrochlorid in 60 cm³ Pyridin. Nach Extraktion und Trocknen unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 20°C erhält man einen Feststoff, der in Acetonitril gerührt wird, um nach Filtration des Niederschlags 2,75 g O-Propyloxim von Pristinamycin II_B (85/15-Gemisch des Z- und E-Isomers) in Form eines weißen Feststoffs zu ergeben, der bei 130–132°C schmilzt und der so, wie er ist, für die folgenden Arbeitsgänge verwendet wird.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,10 (mt, 12H: CH₃ in 30 – CH₃ in 31 – CH₃ in 32 und CH₃ von Propyl); 1,60 bis 1,75 (mt, 2H: zentrales CH₂ von Propyl); 1,75 (s, 3H: CH₃ in 33); 1,75 bis 2,00 (mt, 4H: CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH in 29); 2,15 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,51 und 2,65 (2 dd, J = 17 und 6 Hz beziehungsweise J = 17,5 und 5 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 15); 2,74 (mt, 1H: CH in 4); 3,20 (d, J = 6 Hz, 1H: OH); 3,38 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,65 (d, J = 15 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,74 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 3,95 bis 4,10 (mt, 4H: 1H von CH₂ in 24 – 1H von CH₂ in 17 und OCH₃); 4,43 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,67 (dd, J = 10 und 3 Hz, 1H: CH in 27); 4,72 (d breit, J = 10 Hz, 1H: CH in 3); 4,83 (mt, 1H: CH in 14); 5,55 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,69 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, J = 17 und 1,5 Hz, 1H: CH in 6); 6,13 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,26 (mt, 1H: CONH); 6,46 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,07 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 21

(16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_A

[0060] Diese Verbindung kann erhalten werden, indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 3 g O-Methyloxim von Pristinamycin II_A (65/25-Gemisch des Z- und E-Isomers), gelöst in 90 cm³ Methanol, 30 cm³ Essigsäure und 3,4 g Natriumcyanoborhydrid und nach einer Woche Reaktion bei etwa 20°C und einer Woche Reaktion bei 30–33°C. Man erhält so 3 g eines weißen Feststoffs, der durch Flash-Chromatographie gereinigt wird (Eluierungsmittel CH₂Cl₂ – MeOH 97/3 in Volumen), um 0,36 g (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_A in Form eines weißen Feststoffs, der bei 150°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,05 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,59 (s breit, 1H: OH); 1,65 bis 1,85 (mt, 2H: CH₂ in 15); 1,73 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,03 (mt, 1H: CH in 29); 2,60 bis 2,85 (mt, 2H: CH in 4 und 1H von CH₂ in 25); 2,64 (dd, J = 14 und 11 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 2,85 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 25); 2,95 (mt, 1H: CH in 16); 3,20 (dd, J = 14 und 2,5 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,60 (s, 3H: OCH₃); 3,81 (d breit, J = 18 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,22 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 24); 4,30 bis 4,55 (mt, 3H: 1H von CH₂ in 9 – 1H von CH₂ in 24 und CH in 14); 4,83 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 4,96 (d breit, J = 10 Hz, 1H: CH in 3); 5,47 (s breit, 1H: NH); 5,65 (mt, 1H: CH in 10); 5,90 (d breit, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,03 (d breit, J = 17 Hz, 1H: CH in 6); 6,14 (t, J = 3 Hz, 1H: CH in 26); 6,62 (dd, J = 17 und 7 Hz, 1H: CH in 5); 7,48 (mt, 1H: CONH); 7,87 (s, 1H: CH in 20).

[0061] Das O-Methyloxim von Pristinamycin II_A (65/35-Gemisch des Z- und E-Isomers) kann erhalten werden, indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 8 g Pristinamycin II_A und 1,43 g Methoxyamin Hydrochlorid in 80 cm³ Pyridin. Nach Eindampfen des Pyridins unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei 45°C, Extraktion, Rühren des Produkts in 300 cm³ Diethylether, Filtrieren und Waschen mit Diethylether erhält man nach Trocknen unter vermindertem Druck (90 Pa) bei 40°C 7,51 g O-Methyloxim von Pristinamycin IIA (65/35-Gemisch des Z- und E-Isomers) in Form eines weißen Feststoffs, der bei etwa 204°C schmilzt und so, wie er ist, in den folgenden Arbeitsgängen verwendet wird.

Beispiel 22

(16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-desoxopristinamycin II_B

[0062] Indem man wie in Beispiel 17 vorgeht, aber ausgehend von 3 g Pristinamycin II_B, gelöst in 30 cm³ Methanol, 9 g Magnesiumsulfat, 1,6 cm³ Triethylamin und 1,4 g 1-Aminopyrrolidin Hydrochlorid und nachdem man nach 18 Stunden Rühren 0,43 g Natriumcyanoborhydrid und 1,5 cm³ Essigsäure zugesetzt hat, wird das Reaktionsgemisch 4 Stunden gerührt und führt nach Behandlung zu 3,5 g eines gelben Pulvers, das durch Flash-Chromatographie gereinigt wird [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (90-5-5 in Volumen)]. Man erhält so einen Feststoff, der in Ethylether gerührt, durch Filtrieren abgetrennt wird, um 0,56 g (16R)-16-(1-Pyrrolidinyl)amino-16-desoxopristinamycin II_B in Form eines beigen Pulvers, das bei etwa 130°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,95 und 1,00 (2 d, J = 6,5 Hz, jeweils 3H: CH₃ in 30 und CH₃ in 31); 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,53 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 15); 1,70 bis 2,20 (mt, 10H: 1H von CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – CH₂ in 26 – CH von 29 und 2 CH₂ von Pyrrolidinyll); 1,83 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,70 bis 2,90 (mt, 6H: CH in 4 – 1H von CH₂ in 17 und 2 CH₂N von Pyrrolidinyll); 3,06 (dd, J = 16 und 4 Hz, 1H: 1H von CH₂ in 17); 3,40 bis 3,50 (mt, 2H: 1H von CH₂ in 9 und CH in 16); 3,82 und 3,97 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,37 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,57 (mt, 1H: CH in 14); 4,73 (dd, J = 9 und 3 Hz, 1H: CH in 27); 4,77 (dd, J = 10 und 2 Hz, 1H: CH in 3); 5,41 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,68 (mt, 1H: CH in 10); 5,78 (dd, J = 17 und 2 Hz, 1H: CH in 6); 6,01 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,50 (dd, J = 17 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,10 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 23

(16R)-16-Dimethylamino-16-desoxypristinamycin II_F

[0063] Zu 0,27 g Pristinamycin II_F, gelöst in 7 cm³ wasserfreiem Acetonitril, setzt man bei einer Temperatur nahe 20°C unter Argonatmosphäre 0,069 cm³ Methylamin (8 M in Ethanol), dann 0,015 cm³ Essigsäure zu. Man rührt 17 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C, dann gibt man unter Argonatmosphäre 0,038 g Natriumcyanoborhydrid und 0,13 cm³ Essigsäure zu. Das Gemisch wird 3 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt, bevor erneut 0,1 cm³ Essigsäure zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird nochmals 7 Stunden bei einer Temperatur nahe 20°C gerührt. Man setzt dann 0,9 g Paraformaldehyd zu und man belässt das Medium 17 Stunden lang bei einer Temperatur nahe 20°C unter Rühren. Die erhaltene weiße Suspension wird filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 30°C zur Trockne konzentriert. Das verbleibende dickflüssige Öl wird dann mit 15 cm³ Ethylacetat und mit 3 cm³ Wasser wieder aufgenommen. Nach 15-minütigem Rühren wird der pH der erhaltenen Lösung zuerst durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge auf 9, dann durch Zugabe von 1,5 cm³ 1 N Natronlauge auf 11 gebracht. Das erhaltene Gemisch wird etwa eine Stunde gerührt, dekantiert und die organische Phase mit 2 Mal 1 cm³ Wasser gewaschen, dann drei Mal mit 1 N Salzsäure (nacheinander 10 cm³, 1 cm³ und 0,5 cm³) extrahiert. Die vereinigten sauren wässrigen Phasen werden mit 3 cm³ Ether gewaschen, dann durch Zugabe von konzentrierter Natronlauge auf pH 10–11 alkalisch gemacht. Die erhaltene wässrige Phase wird mit 2 Mal 4 cm³ Dichlormethan extrahiert und die organischen Phasen werden vereinigt, mit 2 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über eine Glasfritte filtriert, dann unter vermindertem Druck (2,7 kPa) bei einer Temperatur nahe 30°C zur Trockne konzentriert, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Dieser wird in 5 cm³ Ether gerührt, dann filtriert und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (90 Pa bei 20°C), um 0,17 g eines weißen Pulvers zu ergeben. Dieses wird durch Flash-Chromatographie gereinigt [Eluierungsmittel: Dichlormethan – Methanol – Acetonitril (92-4-4)], um 0,067 g (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxypristinamycin II_F in Form eines weißen Feststoffs, der bei 132°C schmilzt, zu ergeben.

¹H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 0,90 bis 1,00 (mt, 6H: CH₃ in 30 und CH₃ von Ethyl in 29); 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H: CH₃ in 32); 1,18 und 1,50 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ von Ethyl in 29); 1,60 bis 2,00 (mt, 6H: CH₂ in 15 – CH₂ in 25 – 1H von CH₂ in 26 und CH von 29); 1,78 (s, 3H: CH₃ in 33); 2,12 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 26); 2,37 (s, 6H: N(CH₃)₂); 2,62 und 2,99 (2 dd, J = 16 und 10 Hz beziehungsweise J = 16 und 4 Hz, jeweils 1H: CH₂ in 17); 2,76 (mt, 1H: CH in 4); 3,22 (mt, 1H: CH in 16); 3,51 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 3,83 und 3,94 (2 mts, jeweils 1H: CH₂ in 24); 4,35 (mt, 1H: 1H von CH₂ in 9); 4,67 (mt, 1H: CH in 14); 4,75 (dd, J = 9 und 2,5 Hz, 1H: CH in 27); 4,91 (dd, J = 9,5 und 1,5 Hz, 1H: CH in 3); 5,35 (d, J = 9 Hz, 1H: CH in 13); 5,66 (mt, 1H: CH in 10); 5,80 (dd, J = 16 und 1,5 Hz, 1H: CH in 6); 6,02 (mt, 1H: CONH); 6,18 (d, J = 16 Hz, 1H: CH in 11); 6,54 (dd, J = 16 und 5 Hz, 1H: CH in 5); 8,07 (s, 1H: CH in 20).

Beispiel 24

[0064] Indem man analog zu den obigen Beispielen vorgeht, stellt man auch die folgenden Produkte her:

- (16R)-16-(Methoxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_B
- (16R)-16-(Methoxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_A
- (16R)-16-(Ethoxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_B
- (16R)-16-(Ethoxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_A
- (16R)-16-(Methyl)(propoxyl)amino-16-desoxypristinamycin II_B
- (16R)-16-(Methyl)(propoxyl)amino-16-desoxypristinamycin II_A
- (16R)-16-(Allyloxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_B
- (16R)-16-(Allyloxy)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_A
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_B
- (16R)-16-(Cyclopropyl)(methyl)amino-16-desoxypristinamycin II_A
- (16R)-16-(Methyl)(propin-2-yl)amino-16-desoxypristinamycin II_B

- (16R)-16-(Methyl)(propin-2-yl)amino-16-desoxopristinamycin II_A
- (16R)-16-(Methyl)(1-pyrrolidinyl)amino-16-desoxopristinamycin II_B

[0065] Die vorliegende Erfindung betrifft auch die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die wenigstens ein erfindungsgemäßes Streptograminderivat in reinem Zustand, kombiniert mit einem Streptograminderivat der Gruppe B, gegebenenfalls in Form von Salz und/oder in Form einer Kombination mit einem oder mehreren Verdünnungsmitteln oder Zusatzstoffen, die kompatibel und pharmazeutisch unbedenklich sind, enthalten.

[0066] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können oral, parenteral, topisch, rektal oder als Aerosole verwendet werden.

[0067] Als feste Zusammensetzungen für eine orale Verabreichung können Tabletten, Pillen, Kapseln, Pulver oder Granulate verwendet werden. In diesen Zusammensetzungen wird der erfindungsgemäße Wirkstoff, im Allgemeinen in Form einer Kombination, mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln oder Zusatzstoffen, wie Saccharose, Lactose oder Stärke, gemischt. Diese Zusammensetzungen können von den Verdünnungsmitteln verschiedene Substanzen umfassen, beispielsweise ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, oder ein Umhüllungsmittel, das für eine kontrollierte Freisetzung bestimmt ist.

[0068] Als flüssige Zusammensetzungen für eine orale Verabreichung kann man pharmazeutisch unbedenkliche Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirups und Elixiere verwenden, die inerte Verdünnungsmittel, wie Wasser oder Paraffinöl, enthalten. Diese Zusammensetzungen können auch von den Verdünnungsmitteln verschiedene Substanzen, beispielsweise Benetzungsmittel, Süßstoffe oder Aromatisierungsmittel, umfassen.

[0069] Die Zusammensetzungen für eine parenterale Verabreichung können sterile Lösungen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Träger kann man Propylenglykol, ein Polyethylenglykol, pflanzliche Öle, insbesondere Olivenöl, injizierbare organische Ester, beispielsweise Ethyloleat, verwenden. Diese Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe, insbesondere Benetzungsmittel, isotonisierende Mittel, Emulgatoren, Dispersionsmittel und Stabilisatoren enthalten.

[0070] Die Sterilisation kann auf mehrere Arten erfolgen, beispielsweise mit Hilfe eines bakteriologischen Filters, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen. Sie können auch in Form von sterilen festen Zusammensetzungen hergestellt werden, die zum Zeitpunkt der Verwendung in sterilem Wasser oder jedem anderen injizierbaren sterilen Medium aufgelöst werden können.

[0071] Die Zusammensetzungen für eine topische Verabreichung können beispielsweise Cremes, Salben, Lotionen oder Aerosole sein.

[0072] Die Zusammensetzungen für eine rektale Verabreichung sind Zäpfchen oder Rektalkapseln, die außer dem Wirkstoff Hilfsstoffe, wie Kakaobutter, halbsynthetische Glyceride oder Polyethylenglykole, enthalten.

[0073] Die Zusammensetzungen können auch Aerosole sein. Für die Anwendung in Form von flüssigen Aerosolen können die Zusammensetzungen stabile sterile Lösungen oder feste Zusammensetzungen sein, die zum Zeitpunkt der Verwendung in apyrogenem sterilem Wasser, in Serum oder jedem anderen pharmazeutisch unbedenklichen Träger aufgelöst werden. Für die Anwendung in Form von trockenen Aerosolen, die für die direkte Inhalation bestimmt sind, wird der Wirkstoff fein verteilt und mit einem Verdünnungsmittel oder einem wasserlöslichen festen Träger mit einer Granulometrie von 30 bis 80 µm, beispielsweise Dextran, Mannitol oder Lactose, kombiniert.

[0074] In der Humantherapie eignen sich die neuen erfindungsgemäßen Streptograminderivate besonders bei der Behandlung der Infektionen bakteriellen Ursprungs. Die Dosen hängen von der erwünschten Wirkung und der Dauer der Behandlung ab. Der Arzt bestimmt die Dosierung, die er als am besten geeignet einschätzt, in Abhängigkeit von der Behandlung, in Abhängigkeit vom Alter, vom Gewicht, vom Ausmaß der Infektion und anderen Faktoren, die dem zu behandelnden Patienten eigen sind. Im Allgemeinen liegen die Dosen zwischen 1 und 3 g Wirkstoff in 2 oder 3 Einnahmen pro Tag auf oralem Weg für einen Erwachsenen.

[0075] Das folgende Beispiel veranschaulicht eine erfindungsgemäße Zusammensetzung.

BEISPIEL

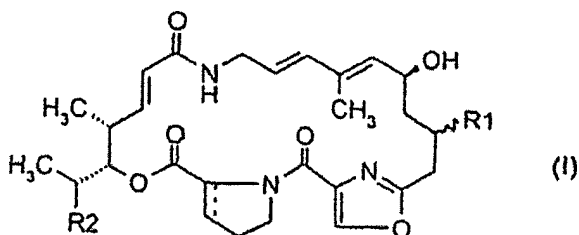
[0076] Man stellt nach der herkömmlichen Technik Tabletten, die mit 250 mg Wirkstoff dosiert sind, mit der

folgenden Zusammensetzung her:

– (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin	175 mg
II _A	
– Pristinamycin I _B	75 mg
– Hilfsstoff: Stärke, wasserhaltiges Siliciumdioxid,	500 mg
Dextrin, Gelatine, Magnesiumstearat: qs für	

Patentansprüche

1. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine, **dadurch gekennzeichnet**, dass es der allgemeinen Formel:



entspricht, worin

R₁ ein Rest -NR'R'' ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl-, Benzyl- oder -OR'''-Rest ist, wobei R''' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl- oder Benzylrest ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ einen Methylrest darstellen können oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 oder 5 Ringgliedern, der außerdem ein weiteres Heteroatom, das unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt ist, enthalten kann, bilden können,

R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Methyl- oder Ethylrest ist und

die Bindung --- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt,

und worin außer bei spezieller Angabe die Alkylreste gerade oder verzweigt sind und 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten, die Cycloalkylreste 3 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten und die Kette in --- Position 16 bedeutet: das R-Epimer oder die Gemische von R- und S-Epimer, in denen das R-Epimer überwiegt, wenn R'' von -OR''' oder -NR₃R₄ verschieden ist, und das R- und S-Epimer und ihre Gemische, wenn R'' -OR''' oder -NR₃R₄ ist, sowie seine Salze.

2. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ ein Rest -NR'R'' ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Cycloalkyl-, Allyl-, Propinyl-, Benzyl- oder -OR'''-Rest ist, wobei R''' ein Rest Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Allyl oder Propinyl ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ einen Methylrest darstellen können oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit 4 oder 5 Ringgliedern, der außerdem ein weiteres Heteroatom, das unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ausgewählt ist, enthalten kann, bilden können, R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Methyl- oder Ethylrest ist und die Bindung --- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt, sowie seine Salze und für das die Kette in --- Position 16 bedeutet: das R-Epimer oder die Gemische von R- und S-Epimer, in denen das R-Epimer überwiegt, wenn R'' von -OR''' oder -NR₃R₄ verschieden ist, und das R- und S-Epimer und ihre Gemische, wenn R'' -OR''' oder -NR₃R₄ ist.

3. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ ein -NR'R''-Rest ist, für den R' ein Wasserstoffatom oder ein Methylrest ist und R'' ein Wasserstoffatom, ein Rest Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl, Allyl, Propinyl, Benzyl oder -OR''' ist, wobei R''' ein Rest Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Allyl oder Propinyl ist, oder R'' -NR₃R₄ darstellt, wobei R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten Heterocyclus mit 5 Ringgliedern bilden können, R₂ ein Methyl- oder Ethylrest ist und die Bindung --- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung darstellt, sowie seine Salze und für das die --- Kette in Position 16 bedeutet: das R-Epimer oder die Gemische von R- und S-Epimer, in denen das R-Epimer überwiegt, wenn R'' von -OR''' oder -NR₃R₄ verschieden ist, und das R- und S-Epimer und ihre Gemische, wenn R'' -OR''' oder -NR₃R₄ ist.

4. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um (16R)-16-Dimethylamino-16-desoxopristinamycin II_A sowie seine Salze handelt.

5. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B sowie seine Salze handelt.

6. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um (16R)-16-Ethoxyamino-16-desoxopristinamycin II_B sowie seine Salze handelt.

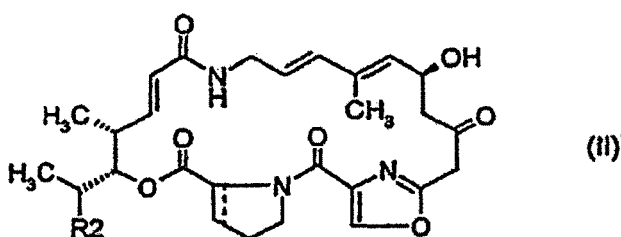
7. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um (16R)-16-Allyloxyamino-16-desoxopristinamycin II_B sowie seine Salze handelt.

8. Ein Derivat der Gruppe A der Streptogramine gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um (16R)-16-Methoxyamino-16-desoxopristinamycin II_A sowie seine Salze handelt.

9. Verfahren zur Herstellung eines Streptograminderivats gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der allgemeinen Formel:

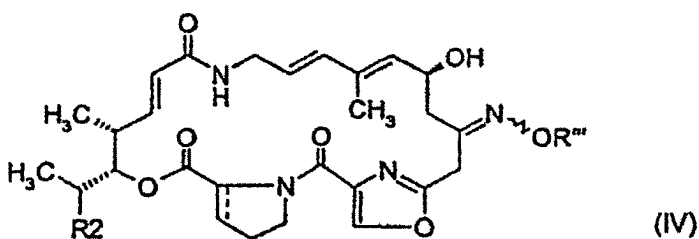


worin R'' wie oben definiert ist, auf eine Komponente des natürlichen Pristinamycins der allgemeinen Formel:



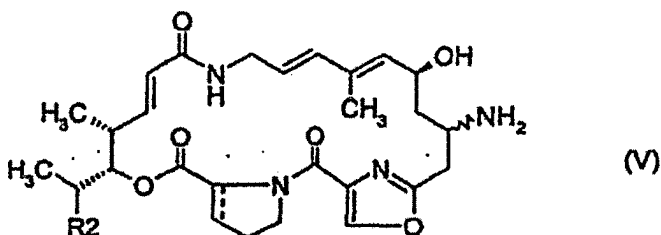
worin R₂ wie in Anspruch 1 definiert ist, einwirken lässt, dann ein Mittel, das das erhaltene Enamin-(oder Oxim-)zwischenprodukt reduziert, einwirken lässt und, wenn man ein Streptograminderivat gemäß Anspruch 1, für das R' ein Methylrest ist, erhalten will, eine zweite reduzierende Aminierung durch Einwirken von Formaldehyd oder eines Derivats, das in situ Formaldehyd erzeugt, und anschließende Reduktion des Enaminzwischenprodukts ausführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Salz umwandelt und/oder sein 16R-Epimer abtrennt.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung eines Streptograminderivats gemäß Anspruch 1, für das R'' ein -OR'''-Rest ist, das Oximzwischenprodukt der allgemeinen Formel:



worin R₂ und R''' wie in Anspruch 1 definiert sind, isoliert wird, dann durch Reduktion in ein Streptograminderivat gemäß Anspruch 1, für das R' ein Wasserstoffatom ist, umgewandelt wird, das gegebenenfalls beim nachfolgenden Arbeitsschritt der reduzierenden Aminierung verwendet werden kann.

11. Verfahren zur Herstellung eines Streptograminderivats gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das dem gewünschten Rest R'' entsprechende Keton auf das Aminderivat der allgemeinen Formel:



worin R₂ wie zuvor definiert ist, einwirken lässt, dann, wenn man ein Streptograminderivat gemäß Anspruch 1,

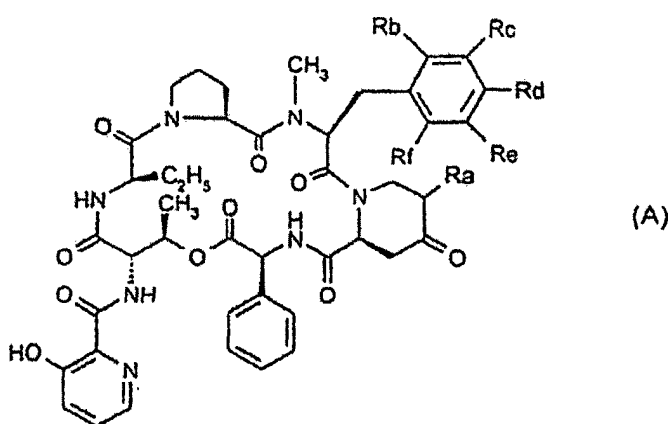
für das R' ein Methylrest ist, erhalten will, eine zweite reduzierende Aminierung durch Einwirken von Formaldehyd oder eines Derivats, das in situ Formaldehyd erzeugt, und eine Reduktion des Enaminzwischenprodukts ausführt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt in ein Salz umwandelt und/oder sein 16R-Epimer abtrennt.

12. Kombinationen, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Derivat eines Streptogramins der Gruppe A gemäß Anspruch 1 und ein Derivat eines Streptogramins der Gruppe B umfassen.

13. Kombinationen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat eines Streptogramins der Gruppe B unter natürlichen Komponenten oder halbsynthetischen Komponenten ausgewählt ist.

14. Kombinationen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat eines Streptogramins der Gruppe B ausgewählt ist unter Pristinamycin IA, Pristinamycin IB, Pristinamycin IC, Pristinamycin ID, Pristinamycin IE, Pristinamycin IF, Pristinamycin IG, Virginiamycin S1, S3 oder S4, Vernamycin B oder C oder Etamycin.

15. Kombinationen gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Derivat eines Streptogramins der Gruppe B ausgewählt ist unter den Streptograminderivaten der allgemeinen Formel:



worin

1. Rb, Rc, Re und Rf Wasserstoffatome sind, Rd ein Wasserstoffatom oder ein Dimethylaminorest ist und Ra ein Rest mit einer Struktur $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ ist, für den R'a 3-Pyrrolidinyllthio, 3-(oder 4-)Piperidylthio, die substituiert sein können mit Alkyl, Alkylthio, substituiert mit 1 oder 2 Hydroxysulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert mit Mercapto oder Dialkylamino) oder substituiert mit 1 oder 2 Ringen Piperazin, gegebenenfalls substituiert, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, 1-Pyrrolidinyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder 2- oder 3-Pyrrolidinyl (die mit Alkyl substituiert sein können) ist, oder aber Ra ein Rest mit einer Struktur $=\text{CHR}'\text{a}$ ist, für den R'a 3-Pyrrolidinylamino, 3-(oder 4-)Piperidylamino, 3-Pyrrolidinylthio, 3-(oder 4-)Piperidylthio, die mit Alkyl substituiert sein können, ist oder R'a Alkylamino, Alkyloxy oder Alkylthio, substituiert mit 1 oder 2 Hydroxysulfonyl, Alkylamino, Dialkylamino (selbst gegebenenfalls substituiert mit Dialkylamino) oder mit Trialkylammonio, 4- oder 5-Imidazolyl oder mit 1 oder 2 Ringen Piperazin, gegebenenfalls substituiert, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, 1-Pyrrolidinyl, 2-, 3- oder 4-Piperidyl oder 2- oder 3-Pyrrolidinyl (die mit Alkyl substituiert sein können), ist oder Ra ein 3-(oder 4-)Chinolidinyllthiomethylrest ist oder aber

2. Ra ein Wasserstoffatom ist und

a) entweder Rb, Re und Rf Wasserstoffatome sind, Rd ein $-\text{NHCH}_3$ - oder $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -Rest ist und Rc ein Chlor- oder Bromatom ist oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt [wenn Rd $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ist],

b) oder Rb, Rd, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rc ein Halogen oder ein Aminomonoalkyl-, Aminodialkyl-, Alkyloxy-, Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_3 -Alkyl- oder Trihalogenmethylrest ist,

c) oder Rb, Rc, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rd ein Halogen oder ein Ethylamino-, Diethylamino- oder Methylethylamino-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_6 -Alkyl-, Aryl- oder Trihalogenmethylrest ist,

d) oder Rb, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rc Halogen oder ein Aminomonoalkyl- oder Aminodialkyl-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_3 -Alkylrest ist und Rd Halogen oder ein Amino-, Aminomonoalkyl- oder Aminodialkyl-, Alkyloxy- oder Trifluormethyloxy-, Thioalkyl-, C_1 - bis C_6 -Alkyl- oder Trihalogenmethylrest sind,

e) oder Rc, Re und Rf ein Wasserstoffatom darstellen und Rb und Rd einen Methylrest darstellen.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein Streptogra-

minderivat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8 enthält, gegebenenfalls in Kombination mit einem Derivat der Gruppe B der Streptogramine und/oder gegebenenfalls in Kombination mit jedem Verdünnungsmittel oder Zusatzmittel, das kompatibel und pharmazeutisch unbedenklich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen