



[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136837

**NORGE**  
[NO]

STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 C 149/24, C 07 D 211/08  
(21) Patentøknad nr. 4617/73  
(22) Inngitt 04.12.73  
(23) Løpedag 27.09.72  
(62) Avdelt fra søknad nr. 3453/72

(41) Alment tilgjengelig fra 06.04.73  
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.08.77

(30) Prioritet begjært 05.10.71, 25.05.72, Sveits, nr. 14450/71, 14451/71,  
7738/72, 7739/72, 7740/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av  
terapeutisk aktive pleuromutiliner.

(71)(73) Søker/Patenthaver SANDOZ A.G.,  
Lichtstrasse 35,  
CH-4002 Basel,  
Sveits.

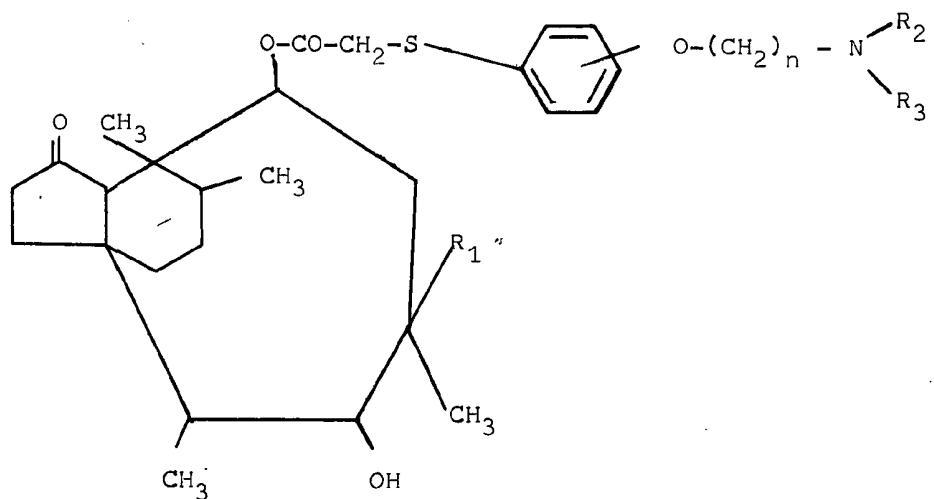
(72) Oppfinner HELMUT EGGER, Wien,  
HELLMUTH REINSHAGEN, Wien,  
Østerrike.

(74) Fullmektig Siv. ing. Audun Kristensen,  
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner BRD off. skrift nr. 2036027 (120-25)

136837

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pleuromutiliner med formel I,



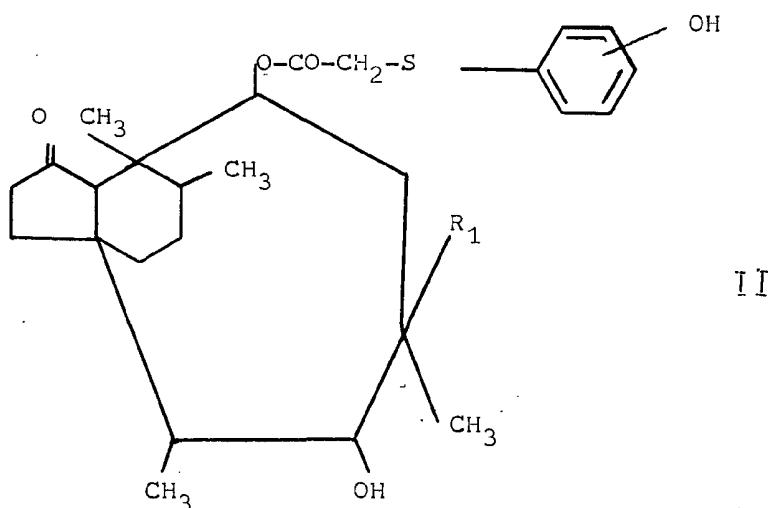
hvor i enten  $R_1$  står for etyl eller vinyl,  
 $n$  betyr et helt tall fra 2 til 5, og

$R_2$  såvel som  $R_3$  står i det enkelte tilfelle for alkyl med 1-5 karbonatomer, eller  $R_2$  og  $R_3$  danner sammen med nitrogenatomer en piperidinring,

og deres syreaddisjonssalter såvel som kvartärsalter, og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er

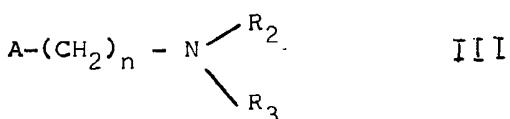
**136837**

at en forbindelse med formel II,



hvor R<sub>1</sub> har den ovennevnte betydning,

omsettes med en forbindelse med formel III,



hvor n, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har den ovennevnte betydning og A står for en syrerest i en reaksjonsdyktig ester,

og de erholdte pleuromutiliner med formel I overføres eventuelt i sine syreaddisjonssalter eller kvartärsalter.

Fremgangsmåten kan f.eks. utføres ved at en forbindelse med formel II løses i et inert løsningsmiddel, f.eks. i et alifatisk keton, som etylmetylketon, eller i en lavere alkohol, som metanol, eller etanol, deretter tilsettes en forbindelse med formel III og reaksjonsblandingen bringes til omsetning, eventuelt i nærvær av

**136837**

en base, f.eks. et alkalimetalkarbonat, som kaliumkarbonat. Reaksjonen forløper foretrukket ved romtemperatur til koke-temperaturen for reaksjonsblandingene og varer f.eks. 2 til 20 timer.

Forbindelsene med formel I kan overføres i sine syreaddisjons-salter og omvendt.

Fra forbindelsene med formel I lar de tilsvarende kvartärsalter seg fremstille på i og for seg kjent måte.

Tallet n står foretrukket for 2 eller 3.

Forbindelsene med formel I, deres farmakologisk tålbare syre-addisjonssalter og kvartärsalter har ved liten giftighet interessante biologiske, spesielt antimikrobielle egenskaper og kan derfor anvendes som legemidler. De utøver en hemmende virkning mot bakterier, som påvist ved forsøk in vitro med agarplateprøve og in vivo ved forsøk på mus under anvendelse av forskjellige bakteriestammer. Denne hemmende virkning ble konstatert fra en konsentrasjon på 0,002 til 5 µg/ml. Spesielt ble det også funnet en hemmende virkning overfor mykoplasmer, som fremkom fra den konsentrasjon på 0,008 til 2,5 µg/ml. Følgelig kan de ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser anvendes som antibakterielt virksomme antibiotika.

For å påvise aktiviteten overfor mykoplasmer ble det foretatt en sammenligning mellom forbindelsen i henhold til eksempel 16 i DOS 2.036.027 med tetracyklinhydroklorid. Det ble da påvist at denne forbindelse har omtrent lignende aktivitetsnivå som tetracyklinhydroklorid under de ved testen anvendte betingelser.

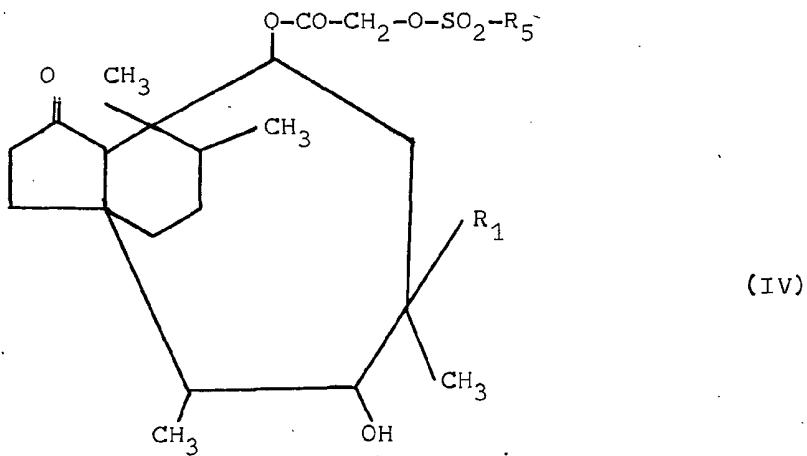
Det ble ved tilsvarende forsøk påvist at forbindelser fremstilt i henhold til oppfinnelsen på den annen side viser en aktivitet overfor de samme stammer som var langt overlegen i forhold til tetracyklin. Det følger derav at de ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser uventet har et langt overlegent aktivitetsnivå i forhold til forbindelsene i henhold til DOS 2.036.027, spesielt forbindelsen i henhold til eksempel 16 i dette, og likeledes overfor tetracyklin.

# 136837

Som legemidler kan forbindelsene med formel I og eventuelt deres vannløselige, fysiologisk tålbare salter tilføres alene eller i passende preparatformer sammen uorganiske eller organiske, farmakologisk indifferente hjelpestoffer. F.eks. tilføres de som bestanddel av kapsler, injeksjons- eller instillasjonspreparater, som inneholder en tilstrekkelig mengde av aktive forbindelser for oppnåelse av et optimalt blodspeil, d.v.s. ca. 10 til 500 mg pr. kapsel.

Utover dette utgjør de ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen fremstillbare forbindelser fremragende tilsetningsmidler til formiddelblandinger og til drikkevannsforsyning.

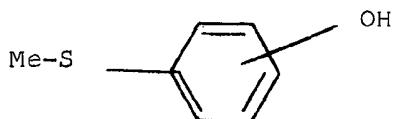
Utgangsforbindelsene med formel II kan fremstilles ved at en forbindelse med formel IV



hvor R<sub>1</sub> har den ovennevnte betydning, og  
R<sub>5</sub> står for alkyl eller aryl,

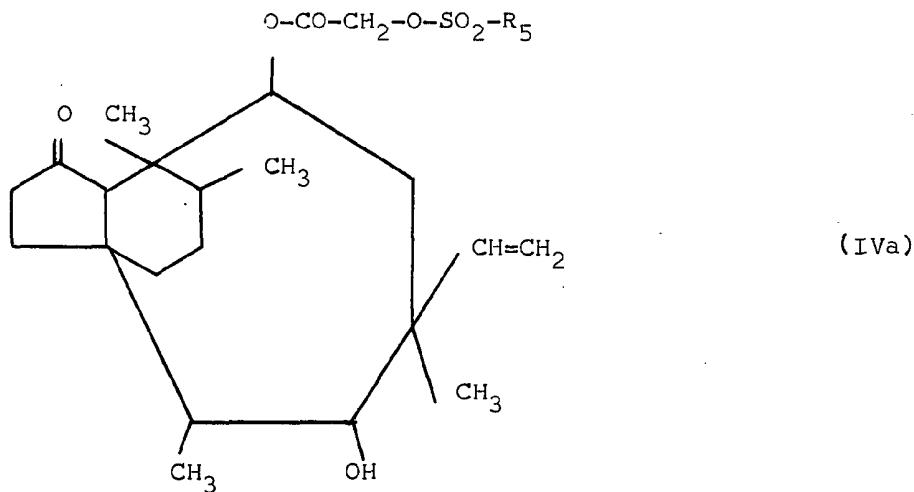
omsettes med en forbindelse med formel V

136837



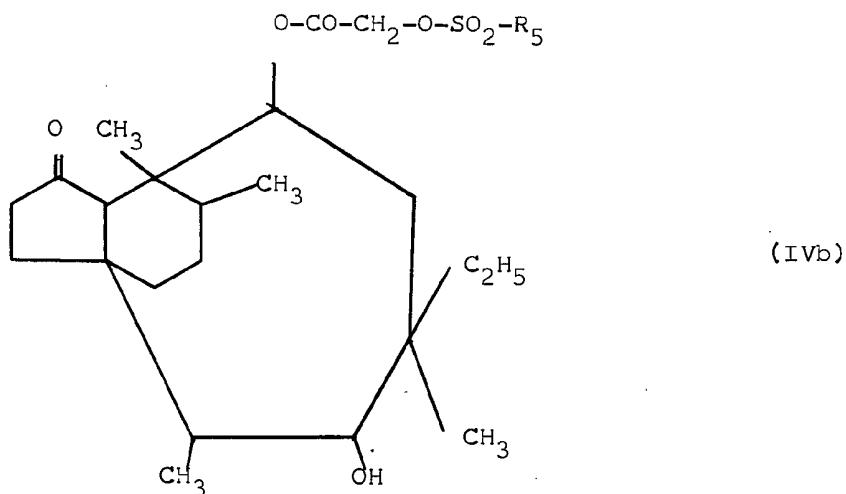
hvor i Me står for alkali. F.eks. gjennomføres fremgangsmåten slik, at en forbindelse med formel IV omsettes med en forbindelse med formel V i et inert, med vann blandbart løsningsmiddel, f.eks. i et lavere alifatisk keton, som aceton eller metyletylketon, eller i en lavere alkohol, som metanol eller etanol, eventuelt også i nærvær av vann eller et med vann ikke-blandbart inert organisk løsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid, idet reaksjonstemperaturen bør utgjøre 20 til 60°C, foretrukket dog mellom 20 og 50°C.

Utgangsforbindelsene med formel IVa



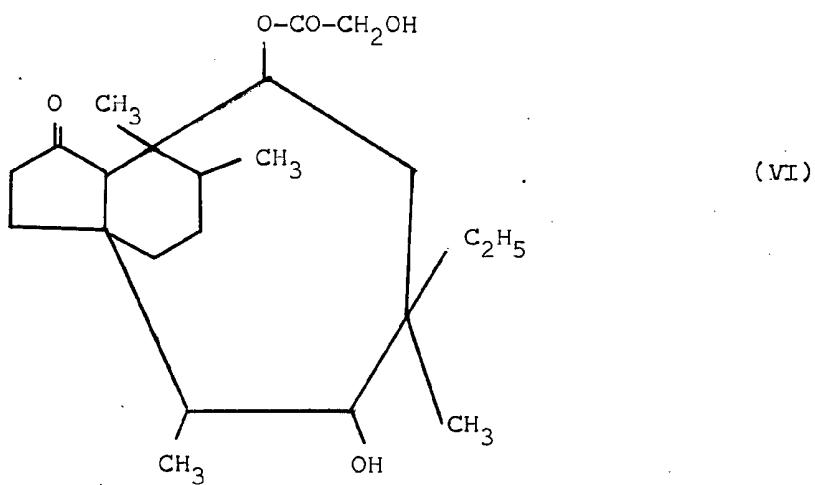
hvor  $R_5$  har den ovennevnte betydning, er kjente. Utgangsforbindelsene med formel IVb

136837



hvor R<sub>5</sub> har den ovennevnte betydning, kan fremstilles ved at

a) forbindelsen med formel VI



omsettes med en forbindelse med formel VII



# 136837

hvor A og R<sub>5</sub> har den ovennevnte betydning, eller ved at

β) en forbindelse med formel IVa reduseres.

Omsetningen etter fremgangsmåten α) kan gjennomføres i en inert løsningsmiddel, f.eks. i et aromatisk hydrokarbon, som toluen, benzen, etc., foretrukket dog i et samtidig som syrebindende middel virkende løsningsmiddel, f.eks. i pyridin. Som forbindelse med formel VII anvendes f.eks. p-toluensulfoklorid. Reaksjonen kan forløpe f.eks. ved temperaturer mellom -15 og -10°C og varer fra 2 til 4 timer.

Hydrogeneringen av en forbindelse med formel IVa etter fremgangsmåten β) foregår hensiktsmessig ved innvirkning av hydrogen i nærvær av en hydreringskatalysator, f.eks. en palladium- eller platina-kull-katalysator, i et inert løsningsmiddel, f.eks. i etylacetat, og ved romtemperatur.

I den utstrekning fremstillingen av utgangsproduktene ikke er beskrevet, er disse kjente eller kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder henholdsvis analogt med de her beskrevne eller analogt med i og for seg kjente fremgangsmåter.

I de etterfølgende eksempler som skal illustrere oppfinnelsen, er alle temperaturangivelser i °C.

EKSEMPEL 1: 14-desoksy-14-/4-(2-diethylaminoetoksy)fenvl-merkapto-acetoksymutilin.

960 mg 14-desoksy-14-(4-hydroksyfenvlmerkapto)acetoksymutilin løses i 20 ml absolutt metanol, deretter tilsettes 120 mg natrium-metoksyd og det inndampes til tørhet i vakuum. Avdampningsresten opptar i en blanding av 4 ml vann og 20 ml xylen, tilsettes 360 mg diethylaminoetylklorid-hydroklorid og 420 mg kaliumkarbonat og oppvarmes i 8 timer under tilbakeløp ved en badtemperatur på 150°C. Deretter vaskes xylenskiktet 5 ganger med vann, de forenede vandige faser ekstraheres 1 gang med etylacetat og de forenede organiske

**136837**

faser inndampes i vakuum. Resten løses i 10 ml metylenklorid og overføres i hydrokloridet med 0,6 ml 5,8 N eterisk saltsyre. Dette løses etter fjerning av løsningsmidler i vakuum i 6 ml metanol, fortynnes med 30 ml destillert vann og deretter ekstraheres 6 ganger med totalt 80 ml eter. Den således rensede vandige løsning av hydrokloridet inndampes i vakuum ved en badtemperatur på ca. 30°C. Ved tynnskittkromatografering på kiselgel G er substansen enhetlig i systemet kloroform/metanol 1:2. Det skumaktige produkt tørres i vakuum over kaliumhydroksyd. Mykningsprodukt for hydrokloridet 88-93°C.

**EKSEMPEL 2:** 14-desoksy-14-/4-(2-dietylaminooetoksy)fenyl-  
merkapto-7acetoksy-dihydromutilin.

---

a) 14-desoksy-14-tosyloksyacetoksydihydromutilin.

Fremgangsmåte α:

Til en løsning av 8,86 g dihydropleuromutilin i 30 ml tørt pyridin tilsettes ved -15°C 6,10 g p-toluensulfoklorid på en gang under kraftig omrøring. Det omrøres i 2 timer ved -15°C og deretter i 1 time ved 0°C. Deretter helles blandingen ut på isblandet vann og produktet opptas i metylenklorid. Den vandige fase vaskes i rekkefølge under avkjøling med isblandet vann og deretter med mettet natriumhydrogenkarbonatløsning. Tørking over natriumsulfat og avdamping gir et tynnskittkromatografisk enhetlig produkt med et mykningspunkt på 78-80°C.

Fremgangsmåte β:

0,53 g 14-desoksy-14-tosyloksyacetoksymutilin hydrogeneres i 10 ml etylacetat med 0,10 g 10% palladiumkull som katalysator ved atmosfæretrykk og romtemperatur. Den teoretiske mengde hydrogen er opptatt etter omtrent 1 time. Løsningen befries ved filtrering fra katalysator og inndampes i vakuum. Mykningspunkt 78-80°C.

**136837**

b) 14-desoksy-14-(4-hydroksyfenylmerkapto)acetoksydihydromutilin.

6,0 g 14-desoksy-14-tosyloksyacetoksydihydromutilin løses i 15 ml etylmetylketon. Til denne løsning tilsettes under nitrogen 1,60 g tiohydrokinon. Deretter tildryppes under isavkjøling og omrøring løsningen av 0,35 g natrium i 25 ml absolutt etanol, hvoretter det omrøres ennå i 5 timer ved romtemperatur. Opparbeidelsen skjer ved syring av reaksjonsblanding med 10% eddiksyre (pH 4,5) og påfølgende inndamping i vakuum. Resten optas i etylacetat, deretter tilsettes vann og ekstraheres 4 ganger med etylacetat. De forenede organiske faser vaskes en gang med vann, tørres over natriumsulfat og inndampes i vakuum. Substansen krystalliserer fra kloroform/heksan og har et smeltepunkt på 191-194°C.

c) 14-desoksy-14-(2-diethylaminoestoksy)fenylmerkaptoacetoksy-dihydromutilin. Mykningspunkt for hydrokloridet 88-92°C.

14-desoksy-14-(4-hydroksyfenylmerkapto)acetoksydihydromutilin omsettes med diethylaminoethylklorid-hydroklorid på analog måte som i foregående eksempler under dannelsen av 14-desoksy-14-(2-diethylaminoetoksy)fenylmerkaptoacetoksydihydromutilin.

**EKSEMPEL 3:**

Analogt med eksempel 1 og under anvendelse av egnede utgangsforbindelser i tilsvarende mengder fremstilles følgende forbindelser:

- a) 14-desoksy-14-(4-3-(N-piperidino)propoksyl)fenylmerkaptoacetoksymutilin. Mykningspunkt for hydrokloridet 105-110°C.
- b) 5,33 g 14-desoksy-14-tosyloksyacetoksymutilin omsettes som beskrevet i eksempel 2b med 1,57 g 2-merkaptofenol og 0,25 g natrium i 10 ml absolutt etanol og opparbeides på samme måte. Forbindelsen 14-desoksy-14-(2-hydroksyfenylmerkapto)acetoksymutilin krystalliserer fra kloroform, med et smeltepunkt 150-152°C, og gir ved omsetning med diethylaminoethylklorid-hydroklorid analogt med eksempel 1 forbindelsen 14-desoksy-14-(2-

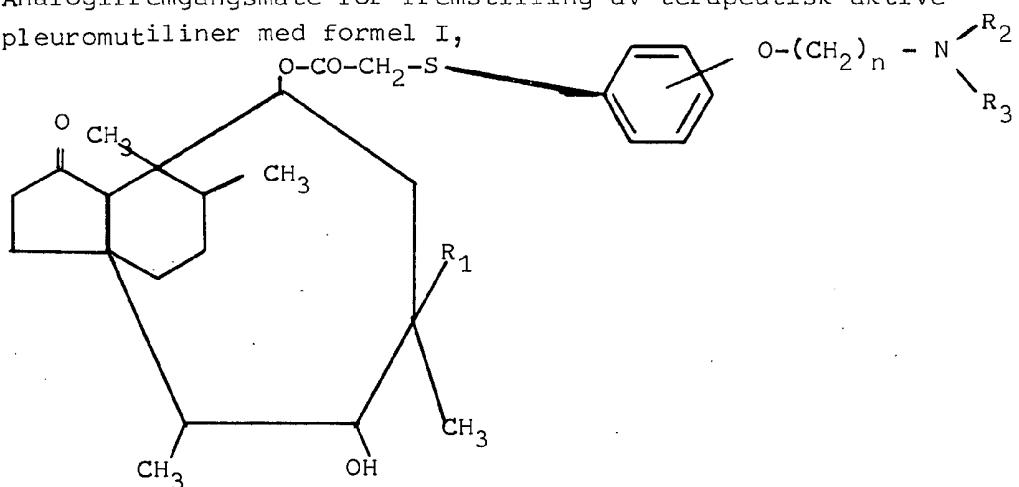
136837

dietylamino-etoksy)fenylmerkaptoacetoksymutilin.

Mykningspunkt for hydrokloridet 81-95°C.

PATENTKRAV

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive pleuromutiliner med formel I,

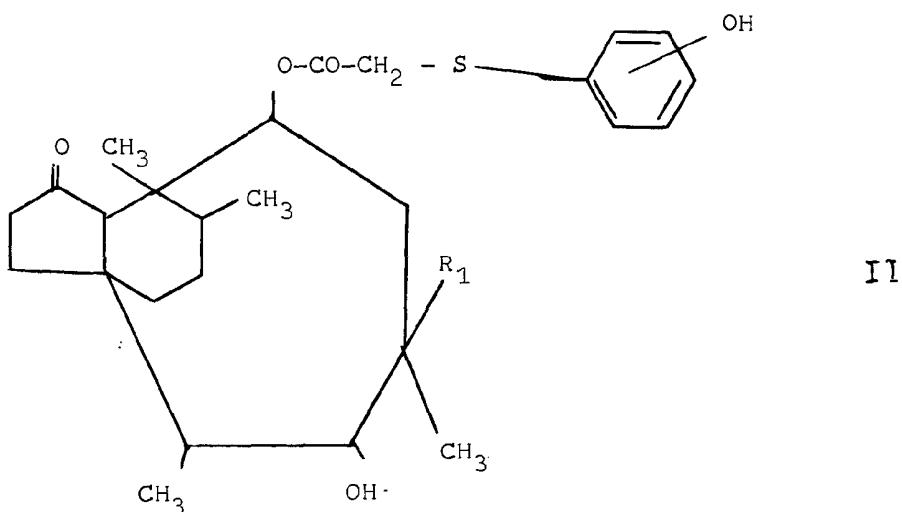


hvor i enten  $R_1$  står for etyl eller vinyl,  
 n betyr et helt tall fra 2 til 5, og

$R_2$  såvel som  $R_3$  står i det enkelte tilfelle for alkyl med 1-5 karbonatomer, eller  $R_2$  og  $R_3$  danner sammen med nitrogenatomet en piperidinring,

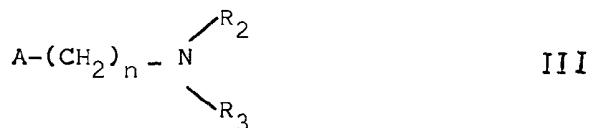
og deres syreaddisjonssalter såvel som kvartärsalter, karakterisert ved at en forbindelse med formel II

126837



hvor R<sub>1</sub> har den ovennevnte betydning,

omsettes med en forbindelse med formel III,



hvor n, R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har den ovennevnte betydning og A står for  
en syrerest i en reaksjonsdyktig ester,

og de erholdte pleuromutiliner med formel I overføres eventuelt  
i sine syreaddisjonssalter eller kvartärsalter.