



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 220 149** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 H 17/08, A 61 K 31/7048**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

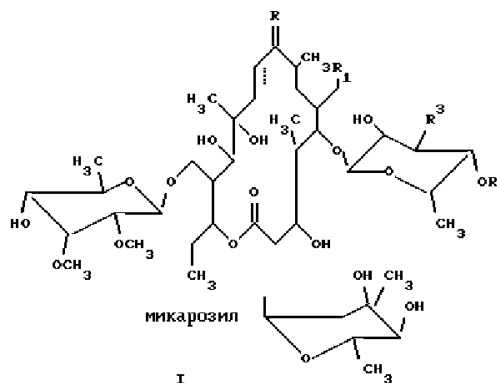
(21), (22) Заявка: 99119585/04, 09.09.1999
(24) Дата начала действия патента: 09.09.1999
(30) Приоритет: 10.09.1998 HR P 980496 A
(43) Дата публикации заявки: 20.07.2001
(46) Дата публикации: 27.12.2003
(56) Ссылки: RU 2107070, 20.03.1998. SU 1708153, 23.01.1992. BG 32649, 15.09.1982.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
ПЛИВА ФАРМАЦОЙТСКА ИНДУСТРИЯ,
ДИОНИЧКО ДРУШТВО (HR)
(72) Изобретатель: НАРАНДЖА Амалия (HR),
ЛОПОТАР Невенка (HR), МАНДИЧ Зоран (HR)
(73) Патентообладатель:
ПЛИВА ФАРМАЦОЙТСКА ИНДУСТРИЯ,
ДИОНИЧКО ДРУШТВО (HR)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) 12,13-ДИГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫЕ ТИЛОЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57)
Изобретение относится к 12,13-дигидроксипроизводным тилозина общей формулы I, где R - O, R¹ - CHO, CH=NOH, CH(OCH₃)₂; R² - H, микарозил; R³ - N(CH₃)₂, NO(CH₃)₂; --- - двойная или простая связь, новым полусинтетическим соединениям из макролидного класса и к способу их получения. Согласно изобретению с помощью окисления 13-гидроксипроизводного получают 12,13-дигидроксисоединение, которое может впоследствии подвергаться ряду реакций, таких как оксимирование, восстановление (каталитическое, электрохимическое) или гидролиз, давая соответствующие дигидроили

тетрагидро-12,13-дигидроксипроизводных. 2 с. и 16 з.п. ф-лы.



RU 2 220 149 C2

RU 2 220 149 C2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 220 149** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07 H 17/08, A 61 K 31/7048**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

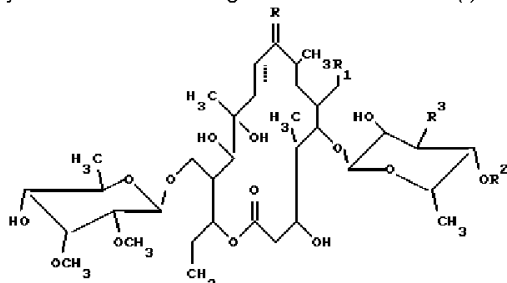
(21), (22) Application: 99119585/04, 09.09.1999
 (24) Effective date for property rights: 09.09.1999
 (30) Priority: 10.09.1998 HR P 980496 A
 (43) Application published: 20.07.2001
 (46) Date of publication: 27.12.2003
 (98) Mail address:
 129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
 OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
 Partnery", pat.pov. N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
 PLIVA FARMATsOJTSKA INDUSTRIJa,
 DIONICHKO DRUSHtVO (HR)
 (72) Inventor: NARANDZhJa Amalija (HR),
 LOPOTAR Nevenka (HR), MANDICH Zoran (HR)
 (73) Proprietor:
 PLIVA FARMATsOJTSKA INDUSTRIJa,
 DIONICHKO DRUSHtVO (HR)
 (74) Representative:
 Lebedeva Natal'ja Georgievna

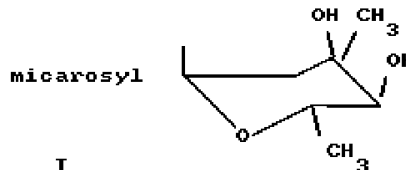
(54) 12,13-DIHYDROOXY-DERIVATIVES OF TYLOSIN, METHOD FOR THEIR PREPARING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, antibiotics, chemical technology. SUBSTANCE: invention relates to 12,13-dihydroxy-derivatives of tylosin of the general formula (I)



wherein R is oxygen atom; R¹ means CHO, CH=NOH, CH(OCH₃)₂; R² is hydrogen atom, micarosyl of the formula



R³ means N(CH₃)₂, NO(CH₃)₂, --- means double or simple bond, to new semi-synthetic compounds of macrolide class and to method for their preparing. Method involves oxidation of 13-hydroxy-derivative to 12,13-dihydroxy- compound that can be subjected further to some reactions, such as oximation, reduction (catalytic, electrochemical) or hydrolysis yielding corresponding dihydro- or tetrahydro-12,13-dihydroxy-derivatives. EFFECT: improved preparing method. 18 cl, 10 ex

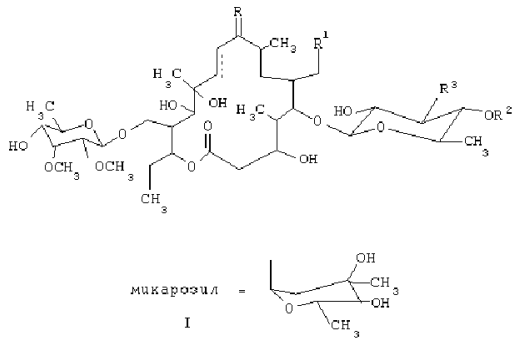
RU 2220149 C2

RU 2220149 C2

Текст описания в факсимильном виде (см. графическую часть).

Формула изобретения:

1. 12,13-Дигидроксипроизводные тилозина формулы (I)



в которой R представляет O; R¹ представляет CHO, CH=NOH или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь; или R представляет NOH; R¹ представляет CHO или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь.

2. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R является O, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

3. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R является O; R¹ представляет CH(OCH₃)₂; R² представляет микарозил; R³ представляет NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

4. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет NOH, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

5. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет O, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

6. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет O, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую связь.

7. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет NOH, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую связь.

8. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет NOH,

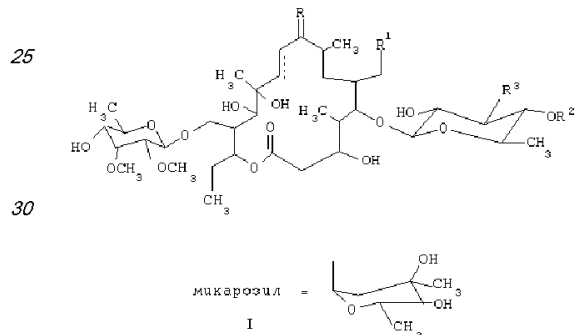
R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

9. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет NOH, R¹ представляет CHO, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

10. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет O, R¹ представляет CHO, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

11. Соединение по п.1, характеризующееся тем, что R представляет O, R¹ представляет CH=NOH, R² представляет H, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь.

12. Способ получения 12,13-дигидрокси-производных тилозина формулы (I)

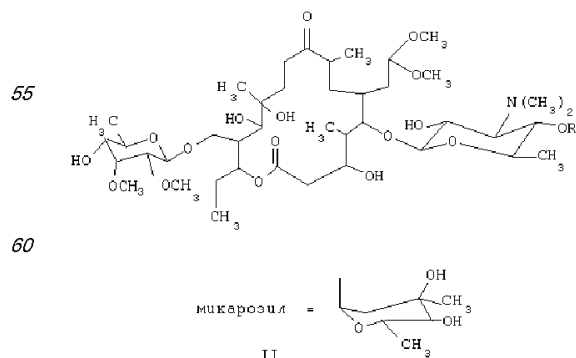


в которой R представляет O; R¹ представляет CHO, CH=NOH или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь; или R представляет NOH; R¹ представляет CHO или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь,

отличающийся тем, что соединение формулы (II)

отличающийся тем, что соединение формулы (II)

отличающийся тем, что соединение формулы (II)



в которой R представляет H или микарозил,

подвергают окислению, после чего полученное соединение формулы I, в которой R представляет O, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H или микарозил, R³ представляет NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь, необязательно подвергают A) восстановлению N-оксида; или необязательно B) восстановлению N-оксида и C₁₀-C₁₁ двойной связи; или необязательно C) реакции оксимирования; или необязательно соединение формулы (I), в которой R представляет NOH, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H или микарозил, R³ представляет NO(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает двойную связь, подвергают восстановлению N-оксида; или необязательно восстановлению N-оксида и C₁₀-C₁₁ двойной связи каталитическим гидрированием; или необязательно соединение формулы (I), в которой R представляет O, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H или микарозил, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, подвергают оксимированию; или необязательно соединение формулы (I), в которой R представляет NOH, R¹ представляет CH(OCH₃)₂, R² представляет H или микарозил, R³ представляет N(CH₃)₂ и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, подвергают гидролизу.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что окисление проводят с помощью 3-8 эквивалентов м-хлорнадбензойной кислоты в галогенированном углеводороде, предпочтительно в метиленхлориде, в течение 6-20 ч при комнатной температуре.

14. Способ по п.12, отличающийся тем, что восстановление N-оксида проводят с помощью Zn-порошка в смеси низшего

C₁-C₃ алифатического спирта и воды (1:2) при добавлении 3-5% вес/объем хлорида аммония при pH 2-7, предпочтительно в пределах от 5,0 до 5,5 при комнатной температуре в течение 3-6 ч.

5 15. Способ по п.12, отличающийся тем, что восстановление N-оксида и C₁₀-C₁₁ двойной связи осуществляют каталитическим гидрированием в органическом растворителе, предпочтительно в низшем C₁-C₃ алифатическом спирте в присутствии 2-5% вес/вес палладия на древесном угле при давлении водорода от 0,2 до 0,5 МПа при комнатной температуре в течение 5-8 ч.

10 16. Способ по п.12, отличающийся тем, что восстановление N-оксида и C₁₀-C₁₁ двойной связи осуществляют с помощью электрохимического восстановления в электрохимической ячейке с отдельными камерами для анода и катода, причем в качестве рабочего электрода (катода) используют Hg-резервуар, в качестве противоположного электрода используют графит и насыщенный каломельный электрод используют в качестве ссылочного электрода, в фосфатном буфере (pH 5,4) при постоянном потенциале -1,4 В относительно насыщенного каломельного электрода при комнатной температуре в течение 40 мин и потере заряда 80 С.

15 17. Способ по п.12, отличающийся тем, что оксимирование осуществляют с помощью 1-8 эквивалентов гидрохлорида гидросиламина в пиридине или низшем C₁-C₃ алифатическом спирте при добавлении основания (пиридина или Na₂CO₃) в струе азота при комнатной температуре или температуре дефлегмации в течение 1-10 ч.

20 35. Способ по п.12, отличающийся тем, что гидролиз проводят в смеси ацетонитрила и 0,2 норм. HCl (2:1) или ацетонитрила и 1% водного раствора трифторуксусной кислоты (1:2) при комнатной температуре в течение 2 ч.

40

45

50

55

60

R представляет O; R¹ представляет CHO, CH=NOH или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂, и (---) пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда --- линия обозначает простую связь;

или

R представляет NOH; R¹ представляет CHO или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил, R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂; и (---) пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда --- линия обозначает простую связь;

и к способу их получения.

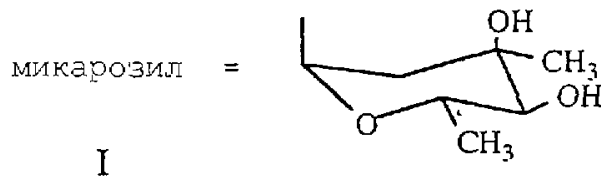
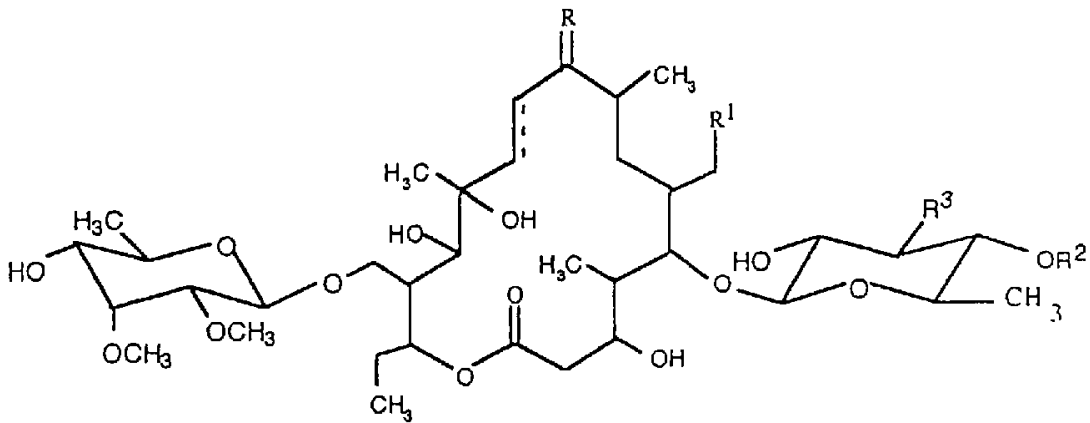
Предшествующий уровень техники

Известно, что 13-гидроксипроизводные тилозина получают восстановительным раскрытием оксиранового кольца в 12,13-эпоксипроизводном тилозина с последующим каталитическим гидрированием, оксимированием или гидролизом (A.Narandja, SI 9700281).

Согласно известному уровню техники, введение еще одной гидроксильной группы и образование vicинального диола еще не было описано, поэтому 12,13-гидроксипроизводные тилозина являются новыми, до сих пор не описанными соединениями, так же как и способы их получения.

Техническое решение

Найдено, что 12,13-гидроксипроизводные тилозина формулы (I)



в которой

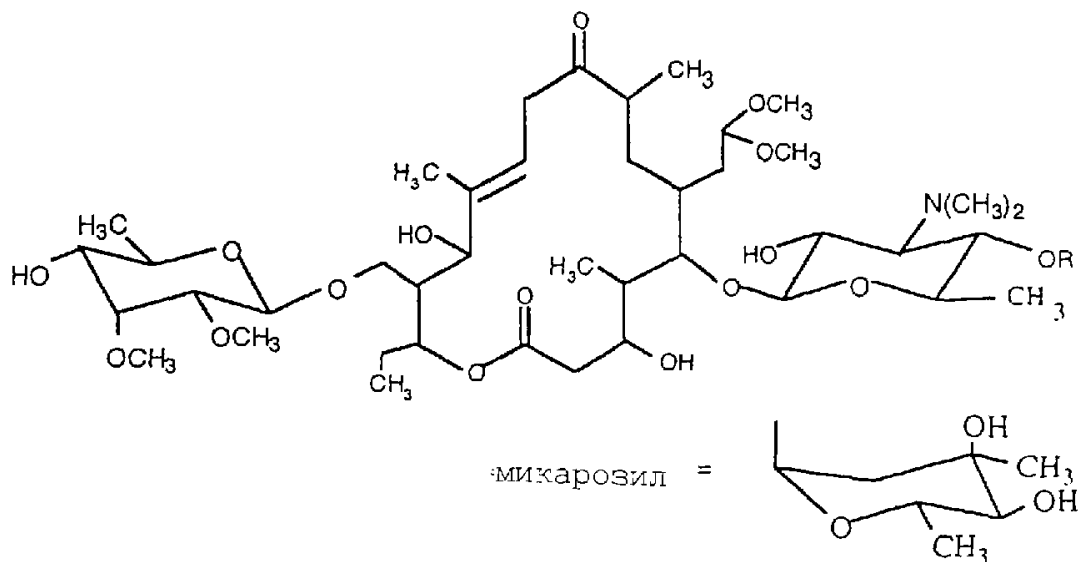
R представляет O; R¹ представляет CHO, CH=NOH или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂; и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь;

или

R представляет NOH; R¹ представляет CHO или CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂ или NO(CH₃)₂; и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, при условии, что R³ представляет N(CH₃)₂, когда пунктирная линия обозначает простую связь;

могут быть получены, если подвергнуть соединение формулы

(II)



II

в которой R является H или микарозилем, растворенное в галогенированном углеводороде, предпочтительно, в метилхлориде, окислению 3-8 эквивалентами м-хлорнадбензойной кислоты в течение 6-20 часов при комнатной температуре, после чего, необязательно, соединение формулы (I), в которой

R является O; R¹ представляет CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет NO(CH₃)₂, и пунктирная линия обозначает двойную связь, подвергают:

А) восстановлению N-оксида с помощью Zn-порошка в смеси низшего C₁-C₃ алифатического спирта и воды при добавлении 3-5% вес/объем хлорида аммония при pH 2-7, предпочтительно в пределах 5,0-5,5, при комнатной температуре, в течение 3-6 часов,
или необязательно

В) восстановлению N-оксида и C₁₀-C₁₁ двойной связи

В1) с помощью каталитического гидрирования в органическом растворителе, предпочтительно, в низшем C₁-C₃ алифатическом

ком спирте, в присутствии 2-5% вес/вес палладия на древесном угле при давлении водорода 0,2-0,5 МПа при комнатной температуре в течение 5-8 часов;

или необязательно

В2) путем электрохимического восстановления в электродной ячейке с отдельными анодной и катодной камерами, в которой используют Hg-резервуар в качестве рабочего электрода (катада), графит - в качестве противоположного электрода, и насыщенный каломельный электрод в качестве ссылочного электрода, в фосфатном буфере (рН=5,4) при постоянном потенциале -1,4 В относительно насыщенного каломельного электрода при комнатной температуре в пределах 40 минут и потере заряда 80 С;

или необязательно

С) реакции оксимирования с 1-8 эквивалентами гидрохлорида гидросиламина в пиридине или низшем С₁-С₃ алифатическом спирте при добавлении основания (пиридина или Na₂CO₃) в струе азота при комнатной температуре или температуре дефлегмации в пределах 1-10 часов,

или, необязательно,

соединение формулы (I), в которой R представляет NOH; R¹ представляет CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет NO(CH₃)₂, и пунктирная линия обозначает двойную связь, подвергаются восстановлению N-оксида согласно способу А или, необязательно, восстановлению N-оксида и двойной связи каталитическим гидрированием, как описано в В1, или, необязательно,

соединение формулы (I), в которой R представляет O; R¹ представляет CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил; R³ представляет N(CH₃)₂, и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, подвергают реакции оксимирования, как описано в С,

или, необязательно

соединение формулы (I), в которой R представляет NOH; R¹ представляет CH(OCH₃)₂; R² представляет H или микарозил, R³ представляет N(CH₃)₂, и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, подвергают гидролизу в смеси ацетонитрила и 0,2 норм. HCl (2:1) или ацетонитрила и 1% водного раствора трифторуксусной кислоты (1:2) при комнатной температуре в течение 2 часов,

или, необязательно,

соединение формулы (I), в которой R представляет O; R¹ представляет CHO; R² является H или микарозилом; R³ представляет N(CH₃)₂, и пунктирная линия обозначает простую или двойную связь, подвергают реакции оксимирования, как описано в С.

Согласно изобретению, новые соединения выделяют с помощью общепринятых методов экстракции из водных щелочных растворов с использованием галогенированных углеводородов, таких как, метиленхлорид, хлороформ или тетрахлорметан и выпариванием досуха. За ходом реакции следят с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле (Merck 60 F₂₅₄) в системе растворителей: метиленхлорид - метанол - гидроксид аммония 25% (90:9:1,5, система E), (90:9:0,5, система E1) или хлоро-

форм - метанол - гидроксид аммония 25% (95:15:1,5, система AJ). Если необходимо, отделение продуктов реакции и очистка этих продуктов для целей спектрального анализа выполняются на колонке с силикагелем (Merck 60, 230-400 меш/ASTM, или 60-230 меш/ASTM в системе растворителей E, E1 или AJ). Идентификацию новых соединений проводили с помощью УФ и ЯМР-спектро-скопических исследований и масс-анализа.

Новые соединения проявляют антибактериальную активность, но могут также использоваться в качестве промежуточных продуктов для получения новых производных.

Настоящее изобретение иллюстрируется, но никоим образом не ограничивается следующими примерами.

ПРИМЕР 1

20-диметилацеталь 12,13-дигидро-12,13-дигидрокси-
десмикозин (3'N-оксида) (1)

20-Диметилацеталь 10,13-дигидро-13-гидрокси-десмикозина (10 г, 12 ммоль) растворялся в метиленхлориде (150 мл), добавлялась м-хлорнадбензойная кислота 71% (11,6 г, 48 ммоль), и смесь перемешивалась 8 часов. Реакционный раствор выливался в 400 мл воды, подщелачивался до pH 8,5 с помощью добавления 20% NaOH, перемешивался 30 минут и затем, после удаления органического слоя экстрагировался еще раз смесью метиленхлорида и изопропанола (5:1). Объединенные экстракты промывались насыщенным раствором NaHCO₃, сушились и выпаривались досуха. Неочищенный продукт (6,92 г) очищали с помощью

хроматографии на колонке (система E).

Получено 4,5 г (43,3%) Rf(E) 0,35, MH^+ 868; ИФ (EtOH)
 $\lambda_{\text{макс.}}$ 230 нм, $\log \epsilon$ 3,88.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ м.д. 6,84 (1H, д, H-11), 6,41 (1H, д, H-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,50 (1H, м, H-20), 4,34 (1H, д, 1'), 3,60 (3H, с, 3''' OMe), 3,44 (6H, с, N-Me, 2'''OMe), 3,34 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,25 (3H, с, N-Me);

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$) δ м.д. 204,4 (с, C-9), 172,2 (с, C-1), 148,7 (д, C-11), 127,9 (д, C-10), 104,6 (д, C-1', C-20), 99,7 (д, C-1'''), 76,2 (с, C-12), 75,4 (д, C-13), 61,3 (кв, 3''' OMe, N-Me), 57,4 (кв, 2'''OMe), 54,0 (кв, 20-OMe, NMe), 51,8 (кв, 20 OMe).

ПРИМЕР 2

20-Диметилацеталь 12,13-дигидро-12,13-дигидрокси- десмикозин (3'N-оксид)-9(E+Z) оксима (2)

Соединение 1 (3 г, 3,45 ммоль) растворялось в сухом пиридине (25 мл), добавлялся гидрохлорид гидроксиламина (1,92 г, 27,6 ммоль) и смесь перемешивалась в струе азота в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в 150 мл воды, подщелачивали до pH 9, после чего удаляли пиридин путем азеотропной дистилляции. Затем проводили экстракцию смесью $CHCl_3$ и изо-PrOH (5:1) и объединенные экстракты сушили и выпаривали досуха. Неочищенный продукт подвергали хроматографии на колонке с силикагелем (система AJ).

Получено: 1,58 г (51,7%) Rf(E1) 0,28, МН⁺ 883;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс.}}$ 230 нм, $\log \epsilon$ 3,71.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 10,79, 10,37 (1H, с, 9-OH), исчезает при встряхивании с D₂O;

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 6,25 (1H, д, H-11), 6,11 (1H, д, H-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,50 (1H, м, H-20), 4,33 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''OMe), 3,45 (6H, с, N-Me, 2'''OMe), 3,36 (3H, с, 20-OMe), 3,32 (3H, с, 20-OMe), 3,26 (3H, с, N-Me);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 171,8, 170,9 (с, C-1), 163,8, 159,0 (с, C-9), 143,2, 142,2 (д, C-11), 123,3, 115,3 (д, C-10), 104,7 (д, C-1', C-20), 99,6 (д, C-1'''), 76,6 (с, C-12), 75,7 (д, C-13), 61,3 (кв, 3'''OMe, N-Me), 57,4 (кв, 2''' OMe), 54,0 (кв, 20-OMe, NMe), 51,8 (кв. 20-OMe).

ПРИМЕР 3

20-Диметилацеталь 12,13-дигидро-12,13-дигидрокси-
тилозин(3'N-оксида) (3)

20-Диметилацеталь 10,13-дигидро-13-гидрокси-тилозина (2,0 г, 2 ммоль) растворяли в метиленхлориде (30 мл), добавляли м-хлорнадбензойную кислоту 71% (2,18 г, 9 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 часов, после чего выделение проводили, как описано в примере 1.

Получено: 0,67 г (33%) Rf(E1) 0,55, МН⁺ 1012;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс.}}$ 230 нм, $\log \epsilon$ 3,58.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 6,82 (1H, д, H-11), 6,39 (1H, д, H-10), 5,08 (1H, д, 1''), 4,55 (1H, д, 1'''), 4,50 (1H, м, H-20), 4,34 (1H, д, 1'), 3,60 (3H, с, 3''' OMe), 3,44 (6H, с, NMe, 2'''OMe), 3,34 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 3,25 (3H, с, N-Me);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 203,6 (с, C-9), 172,2 (с, C-1), 148,7 (д, C-11), 127,9 (д, C-10), 104,6 (д, C-1', C-20), 99,7 (д, C-1'''), 97,1 (д, C-1''), 61,3 (кв, 3''' OMe, N-Me), 57,4 (кв, 2'''OMe), 54,0 (кв, 20-OMe, NMe), 51,8 (кв, 20-OMe).

ПРИМЕР 4

20-Диметилацеталь 12,13-дигидро-12,13-дигидрокси-
десмикозина (4)

Соединение 1 (1 г, 1,15 ммоль) растворяли в 35% этаноле (60 мл) и добавляли 3,1 г NH_4Cl и порциями - 1 г Zn при поддержании pH на уровне 5,0-5,5. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем Zn отделяли фильтрованием и EtOH удаляли выпариванием при пониженном давлении. Водный раствор подщелачивали до величины pH 8,5, после чего осуществляли экстракцию хлороформом. Экстракты сушили и выпаривали досуха.

Получено 0,83 г (84,6%) Rf(E) 0,48, Rf(E1) 0,43, Mn^+ 852;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс}}$. 230 нм, $\log \epsilon$ 3,91.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 6,83 (1H, д, H-11), 6,39 (1H, д,

H-10), 4,51 (1H, д, 1'''), 4,49 (1H, м, H-20), 4,35 (1H, д, 1'), 3,60 (3H, с, 3''' OMe), 3,44 (3H, с, 2''' OMe), 3,34 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 2,50 (6H, с, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 204,5 (с, C-9), 172,3 (с, C-1), 148,9 (д, C-11), 127,9 (д, C-10), 104,6 (д, C-1', C-20), 99,8 (д, C-1'''), 76,4 (с, C-12), 75,4 (д, C-13), 61,3 (кв, 3''' OMe), 57,4 (кв, 2''' OMe), 54,0 (кв, 20-OMe), 51,8 (кв, 20-OMe), 40,1 (кв, NMe₂).

ПРИМЕР 5

20-Диметилацеталь 12,13-дигидрокси-10,11,12,13-
тетрагидрокси-десмикозина (5)

Процесс А

Соединение 1 (1 г, 1,15 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл), добавляли 0,5 г 10% Pd/C и гидрировали в течение 8 часов при давлении водорода 0,5 МПа при комнатной температуре, после чего катализатор отделяли фильтрованием, и этанол выпаривали досуха.

Получили: 0,88 г (90%) Rf(E) 0,45, MН⁺ 854; нет поглощения в УФ.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 4,55 (1H, д, 1'''), 4,52 (1H, м, H-20), 4,35 (1H, д, 1'), 3,60 (3H, с, 3''' OMe), 3,44 (3H, с, 2''' OMe), 3,34 (3H, с, 20-OMe), 3,29 (3H, с, 20-OMe), 2,50 (6H, с, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 212,4 (с, C-9), 173,0 (с, C-1),

104,6 (д, С-1', С-20), 99,7 (д, С1'''), 61,3 (кв, 3'''ОМе), 57,4 (кв, 2'''ОМе), 54,0 (кв, 20-ОМе), 51,8 (кв, 20-ОМе), 40,1 (кв, NMe₂).

Процесс В

Соединение 1 (0,2 г, 0,23 ммоль) растворяли в 50 мл фосфатного буфера (рН=5,4) и затем переносили в электрохимическую ячейку с отдельными камерами для анода и катода. Нг-резервуар использовали как рабочий электрод (катод), тогда как графит использовали как противоположный электрод, а насыщенный каломельный электрод использовали как ссылочный электрод. Реакцию осуществляли при постоянном потенциале -1,4 В относительно насыщенного каломельного электрода при комнатной температуре в течение 40 минут при потере заряда 80 С. Реакционный раствор подщелачивали до рН 8,5 и экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO₃ и выпаривали досуха.

Получено: 0,16 г (81,6%) Rf(Е) 0,45, Rf(Е1) 0,43, МН⁺ 854 и спектральные характеристики как у соединения, полученного по способу 5А.

ПРИМЕР 6

20-Диметилацеталь 12,13-дигидрокси-10,11,12,13-тетрагидро-
десмикозин-9(Е+Z) оксима (6)

Соединение 2 (1 г, 1,13 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл), добавляли 0,5 г 10% Pd/С и гидрировали в течение 9 ча-

сов при давлении водорода 0,5 МПа при комнатной температуре, после чего катализатор отделяли фильтрованием и этанол выпаривали досуха.

Получено: 0,85 г (88%) Rf(E1) 0,43, MH⁺ 869; не адсорбирует в УФ.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ м.д. 10,69, 10,49 (1H, с, 9-NOH), исчезает при встряхивании с D₂O;

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 4,51 (1H, д, 1'''), 4,50 (1H, м, H-20), 4,32 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''OMe), 3,45 (3H, с, 2'''OMe), 3,36 (3H, с, 20-OMe), 3,32 (3H, с, 20-OMe), 2-51 (6H, с, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ м.д. 172,5 (с, C-1), 165,6 162,3 (с, C-9), 104,7 (д, C-1'), 104,5 (д, C-20), 99,6 (д, C-1'''), 61,3 (кв, 3'''OMe), 57,4 (кв, 2'''OMe), 54,0 (кв, 20-OMe), 51,8 (кв, 20-OMe).

ПРИМЕР 7

20-Диметилацеталь 12,13-дигидро-12,13-дигидрокси-десмикозин-9(E+Z) оксима (7)

Соединение 4 (2 г, 2,34 ммоль) растворяли в сухом пиридине (25 мл), добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1,9 г, 27,6 ммоль) и перемешивали в струе азота в течение 6 часов при комнатной температуре. Выделение осуществляли, как описано в примере 2.

Получено: 1,14 г (55,9%) Rf(E1) 0,39, MH⁺ 867;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс.}}$ 231 нм, $\log \epsilon$ 3,97.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ м.д. 10,77, 10,49 (1H, с, 9-NOH), исчезает при встряхивании с D_2O ;

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 6,23 (1H, д, H-11), 6,09 (1H, д, H-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,50 (1H, м, H-20), 4,33 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''OMe), 3,45 (3H, с, 2'''OMe), 3,36 (3H, с, 20-OMe), 3,32 (3H, с, 20-OMe), 2,50 (6H, с, NMe_2);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 171,9 (с, C-1), 163,6, 159,2 (с, C-9), 148,7, 143,8 (д, C-11), 123,6, 116,0 (д, C-10), 104,7 (д, C-1', C-20), 99,6 (д, C-1'''), 76,6 (с, C-12), 75,5 (д, C-13), 61,3 (кв, 3'''-OMe), 57,4 (кв, 2'''OMe), 54,0 (кв, 20-OMe), 51,8 (кв, 20-OMe), 40,3 (кв, NMe_2).

ПРИМЕР 8

12,13-дигидро-12,13-дигидрокси-десмикозин-9(E+Z) оксим (8)

Соединение 7 (0,5 г, 0,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и в 1% водном растворе трифторуксусной кислоты (10 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли хлороформ (8 мл), и смесь подщелачивали до pH 8,5. Проводили еще раз экстракцию хлороформом. Объединенные экстракты промывали 1% раствором NaHCO_3 , сушили и выпаривали досуха.

Получено: 0,4 г (85%) Rf(E1) 0,30, MH^+ 821;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс.}}$ 232 нм, $\log \epsilon$ 3,47.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ м.д. 10,75, 10,48 (1H, с, 9-NOH), исчезает при встряхивании с D_2O ;

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 9,67 (1H, с, Н-20), 6,24 (1H, д, Н-11), 6,10 (1H, д, Н-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,33 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''ОМе), 3,45 (3H, с, 2'''ОМе), 2,50 (6H, с, NMe₂);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 203,1 (д, С-20), 172,9 (с, С-1), 163,2, 159,6 (с, С-9), 148,7 (д, С-11), 123,8, 115,9 (д, С-10), 104,7 (д, С-1'), 99,6 (д, С-1'''), 61,3 (кв, 3'''ОМе), 57,4 (кв, 2'''ОМе), 40,3 (кв, NMe₂).

ПРИМЕР 9

12,13-Дигидро-12,13-дигидрокси-десмикозин (9)

Соединение 4 (1 г, 1,17 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и 1% водном растворе трифторуксусной кислоты (18 мл) и затем проводили гидролиз и выделение, как в примере 8.

Получено: 0,75 г (80%) Rf(E1) 0,42, MH^+ 806;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс}}$ 230 нм, $\log \epsilon$ 3,79.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 9,68 (1H, с, Н-20), 6,81 (1H, д, Н-11), 6,39 (1H, Н-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,33 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''ОМе), 3,45 (3H, с, 2'''ОМе), 2,50 (6H, с, NMe₂);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ м.д. 203,2 (с, С-9), 203,1 (д, С-20), 172,9 (с, С-1), 148,7 (д, С-11), 124,0 (д, С-10), 104,7 (д, С-1'), 99,6 (д, С-1'''), 61,3 (кв, 3'''ОМе), 57,4 (кв, 2'''ОМе), 40,3 (кв, NMe₂).

ПРИМЕР 10

12,13-Дигидро-12,13-дигидрокси-десмикозин-20-оксим (10)

Соединение 9 (0,5 г, 0,62 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), добавляли пиридин (0,3 мл) и гидрохлорид гидроксил-амина (0,043 г, 0,62 ммоль), и смесь перемешивали в струе азота в течение 1 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), и смесь подщелачивали до pH 9 и выпаривали до 1/3 ее объема. Экстрагировали хлороформом при pH 5,5 (5 мл) и pH 9,0 (2x5 мл). Объединенные экстракты (pH 9) выпаривали досуха.

Получено: 0,28 г (55%) Rf(E1) 0,35, MH^+ 821;

ИФ (EtOH) $\lambda_{\text{макс}}$. 230 нм, $\log \epsilon$ 3,67.

^1H -ЯМР (DMCO- d_6) δ м.д. 10,37 (1H, с, 20-OH), исчезает при встряхивании с D_2O .

^1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ м.д. 6,81 (1H, д, H-11), 6,39 (1H, д, H-10), 4,52 (1H, д, 1'''), 4,33 (1H, д, 1'), 3,61 (3H, с, 3'''OMe), 3,45 (3H, с, 2'''OMe), 2,50 (6H, с, NMe_2);

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$) δ м.д. 203,2 (с, C-9), 172,9 (с, C-1), 151,5 (д, C-20), 148,8 (д, C-11), 123,8 (д, C-10), 104,7 (д, C-1'), 99,6 (д, C1'''), 61,3 (кв, 3'''OMe), 57,4 (кв, 2'''OMe), 40,3 (кв, NMe_2).

RU 2220149 C2

RU 2220149 C2