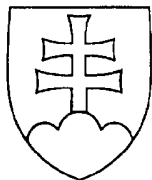


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

284 841

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07H 17/08

- (21) Číslo prihlášky: **1241-99**
- (22) Dátum podania prihlášky: **10. 9. 1999**
- (24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 12. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2005**
- (31) Číslo prioritnej prihlášky: **P980496A**
- (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **10. 9. 1998**
- (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **HR**
- (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 12. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2000**
- (47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **28. 11. 2005**
- (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
- (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
- (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(73) Majiteľ: **PLIVA, farmaceutska industrija, dioničko društvo, Zagreb, HR;**

(72) Pôvodca: **Narandja Amalija, Zagreb, HR;**
Lopotar Nevenka, Zagreb, HR;
Mandić Zoran, Zagreb, HR;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu a spôsob výroby**

(57) Anotácia:
12,13-Dihydroxyderiváty a spôsob ich výroby. Podľa predloženého vynálezu sa oxidáciou 13-hydroxyderivátu získa 12,13-dihydroxyzlúčenina, ktorá sa ďalej môže podrobiť radu reakcií, ako je oximácia, redukcia (katalytická, elektrochemická) alebo hydrolýza, za vzniku zodpovedajúcich dihydro- alebo tetrahydro-12,13-dihydroxyderivátov.

SK 284841 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka derivátov tylozínu, nových syntetických produktov skupiny makrolidov, ktoré majú mikrobiálnu účinnosť a spôsobu ich výroby.

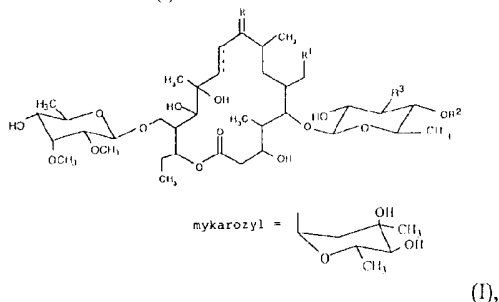
Doterajší stav techniky

Je známe, že 13-hydroxyderiváty tylozínu sa pripravujú redukčným otvorením oxiránového kruhu 12,13-epoxytylozínového derivátu a nasledujúcou katalytickou hydrogenáciou, oximáciou alebo hydrolýzou (A. Narandja, SI 9700281).

Podľa znalostí z oblasti techniky zavedenie druhej hydroxylovej skupiny a vytvorenie vicinálneho diolu nebolo dosiaľ opísané, a teda 12,13-dihydroxyderiváty tylozínu predstavujú nové, až dosiaľ neopísané zlúčeniny, čo sa týka tiež spôsobu ich výroby.

Podstata vynálezu

Zistilo sa, že 12,13-dihydroxyderiváty tylozínu všeobecného vzorca (I)



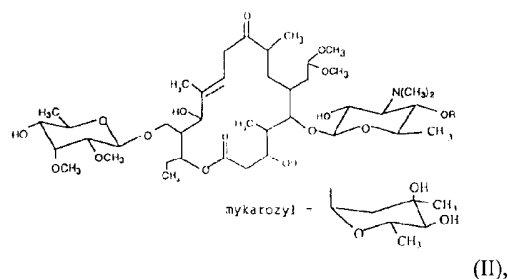
v ktorom

R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu CHO, $CH=NOH$ alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu,

v ktorom

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu,

sa môžu vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom R znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, rozpustená v halogenovanom uhlíkovodíku, výhodne v metylénchloride, podrobí oxidačnej reakcii s 3 až 8 ekvivalentmi

kyseliny m-chlórperbenzoovej pri teplote miestnosti počas 6 až 20 hodín, následne sa

prípadne zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu, podrobí

A) redukcii N-oxidu práškovým zinkom v zmesi nižšieho alifatického alkoholu s 1 až 3 atómami uhlíka a vody za prídania 3 až 5 % (hmotn./obj.) chloridu amónneho pri hodnote pH 2 až 7, výhodne v rozsahu od 5,0 do 5,5, 3 až 6 hodín pri teplote miestnosti,

alebo prípadne

B) redukcii N-oxidu a dvojitej väzby medzi atómami uhlíka 10 a 11,

B1) katalytickou hydrogenáciou v organickom rozpúšťadle, výhodne v nižšom alifatickom alkohole s 1 až 3 atómami uhlíka v prítomnosti 2 až 5 % hmotn. paládia na uhlí pri tlaku vodíka 0,2 až 0,5 MPa 5 až 8 hodín pri teplote miestnosti,

alebo prípadne

B2) elektrochemickou redukciou v elektrochemickej bunke, ktorá má oddelenú časť anódovú a časť katódovú, pričom ortuťový kúpeľ sa používa ako pracovná elektróda (katóda), grafit sa používa ako protielektróda a nasýtená kalomelová elektróda sa používa ako referenčná elektróda, vo fosforečnanovom pufrí (pH 5,4) za konštantného potenciálu -1,4 V vzhľadom na nasýtenú kalomelovú elektródu pri teplote miestnosti 40 minút a odpadovom náboji 80 °C,

alebo prípadne

C) oximačnej reakcii 1 až 8 ekvivalentmi hydrochloridu hydroxylamínu v pyridíne alebo nižšom alifatickom alkohole s 1 až 3 atómami uhlíka pri pridaní zásady (pyridín alebo uhličitan sodný) v prúde dusíka pri teplote miestnosti alebo pri teplote varu pod spätným chladičom počas 1 až 10 hodín,

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu, sa podrobí redukcii N-oxidu podľa postupu pod A) alebo prípadne redukcii N-oxidu a dvojitej väzby katalytickou hydrogenáciou tak, ako je opísané pod B1),

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, sa podrobí oximačnej reakcii tak, ako je opísané pod C),

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, sa podrobí hydrolýze v zmesi acetonitrilu a 0,2 N HCl (2 : 1) alebo acetonitrilu a 1 % vodného roztoku kyseliny trifluóroctovej (1 : 2) 2 hodiny pri teplote miestnosti,

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozy1, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, sa podrobí oximačnej reakcii tak, ako je opísané pod C).

Podľa predloženého vynálezu sa nové zlúčeniny izolujú konvenčnými extrakčnými spôsobmi z vodných alkalických

kých roztokov použitím halogenovaných uhlíkovodíkov, ako je metylénchlorid, chloroform alebo tetrachlórmetán, a odparením na suchý zvyšok.

Po prebehnutí reakcie nasleduje chromatografia na tenkej vrstve silikagélu (Merck 60 F₂₅₄) v rozpúšťadlovom systéme: metylénchlorid-metanol-hydroxid amónny 25 % (hmotn.) (90 : 9 : 1,5, systém E), (90 : 9 : 0,5, systém E1) alebo chloroform-metanol - 25 % hydroxid amónny (95 : 15 : 1,5, systém AJ). Ak je to vhodné, delenie reakčných produktov a vyčistenie produktov na spektrálnu analýzu sa uskutoční na kolóne silikagélu (Merck 60, 0,063 až 0,037 mm/ASTM alebo 0,250 až 0,063 mm/ASTM v rozpúšťadlovom systéme E, E1 alebo AJ). Identifikácia nových zlúčenín sa uskutoční UF a NMR spektroskopiami a hmotnostnou analýzou.

Nové zlúčeniny vykazujú antibakteriálnu aktivitu, ale môžu sa používať tiež ako medziprodukty na výrobu nových derivátov.

Predložený vynález je ilustrovaný, ale v žiadnom prípade nie je obmedzený, nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín-(3'N-oxidu) (1)

20-Dimetylacetál 10,13-dihydro-13-hydroxydesmykozínu (10 g, 12 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (150 ml). Pridá sa 71 % (hmotn.) kyselina m-chlórperbenzoová (11,6 g, 48 mmol) a zmes sa mieša 8 hodín pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa vleje do 400 ml vody, zalkalizuje sa na pH 8,5 pridaním 20 % (hmotn.) hydroxidu sodného, mieša sa 30 minút a potom, po odstránení organickej vrstvy, sa jedenkrát extrahuje zmesou metylénchloridu a izopropanolu (5 : 1). Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vysušia a odparia sa na suchý zvyšok. Surový produkt (6,92 g) sa potom vyčistí chromatografiou na kolóne (systém E). Získa sa 4,5 g (43,3 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,35, MH⁺ 868, UF spektrum (etanol) λ_{\max} 230 nm, log ϵ 3,88, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 6,84 (1H, d, H-11), 6,41 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,34 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3''OMe), 3,44 (6H, s, N-Me, 2''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 204,4 (s, C-9), 172,2 (s, C-1), 148,7 (d, C-11), 127,9 (d, C-10), 104,6 (d, C-1', C-20), 99,7 (d, C-1''), 76,2 (s, C-12), 75,4 (d, C-13), 61,3 (q, 3''OMe, N-Me), 57,4 (q, 2''OMe), 54,0 (q, 20-OMe, NMe), 51,8 (q, 20-OMe).

Príklad 2

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín-(3'N-oxid)-9(E+Z)oxímu (2)

Zlúčenina 1 (3 g, 3,45 mmol) sa rozpustí v suchom pyridíne (25 ml). Pridá sa hydrochlorid hydroxylamínu (1,92 g, 27,6 mmol) a zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti v prúde dusíka. Reakčná zmes sa vleje do 150 ml vody, zalkalizuje sa na pH 9, následne sa pyridín azeotropickou destiláciou odstráni. Zmes sa extrahuje zmesou chloroformu a izopropanolu (5 : 1). Spojené extrakty sa vysušia a odparia sa na suchý zvyšok. Surový produkt (2,45 g) sa potom chromatografuje na kolóne silikagélu (systém AJ). Získa sa 1,58 g (51,7 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,28, MH⁺ 883, UF spektrum (etanol) λ_{\max} 230 nm, log ϵ 3,71, ¹H NMR spektrum (DMSO-d₆, d, ppm): 10,79, 10,37 (1H, s, 9-NOH), zmizne po pretrepaní s D₂O, ¹H NMR spektrum

(CDCl₃, d, ppm): 6,25 (1H, d, H-11), 6,11 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''OMe), 3,45 (6H, s, N-Me, 2''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 3,26 (3H, s, N-Me), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 171,8, 170,9 (s, C-1), 163,8, 159,0 (d, C-9), 143,2, 142,2 (d, C-11), 123,3, 115,3 (d, C-10), 104,7 (d, C-1', C-20), 99,6 (d, C-1''), 76,6 (s, C-12), 75,7 (d, C-13), 61,3 (q, 3''OMe, N-Me), 57,4 (q, 2''OMe), 54,0 (q, 20-OMe, NMe), 51,8 (q, 20-OMe).

Príklad 3

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-12,13-dihydroxytylozín-(3'N-oxidu) (3)

20-Dimetylacetál 10,13-dihydro-13-hydroxytylozínu (2,0 g, 2 mmol) sa rozpustí v metylénchloride (30 ml). Pridá sa 71 % (hmotn.) kyselina m-chlórperbenzoová (2,18 g, 9 mmol) a zmes sa mieša 8 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa produkt izoluje tak, ako je opísané v príklade 1. Získa sa 0,67 g (33 % hmotn.) produktu, Rf(E1) 0,55, MH⁺ 1012, UF spektrum (etanol) λ_{\max} 230 nm, log ϵ 3,58, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 6,82 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 5,08 (1H, d, 1''), 4,55 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,34 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3''OMe), 3,44 (6H, s, N-Me, 2''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 203,6 (s, C-9), 172,2 (s, C-1), 148,7 (d, C-11), 127,9 (d, C-10), 104,6 (d, C-1', C-20), 99,7 (d, C-1''), 97,1 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''OMe, N-Me), 57,4 (q, 2''OMe), 54,0 (q, 20-OMe, NMe), 51,8 (q, 20-OMe).

Príklad 4

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-12,13-dihydroxydesmykozínu (4)

Zlúčenina 1 (1 g, 1,15 mmol) sa rozpustí v 35 % (hmotn.) etanole (60 ml). Pridá sa 3,1 g chloridu amónneho a postupne 1 g zinku za udržiavania pH na hodnote 5,0 až 5,5. Zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Zinok sa potom odfiltruje a etanol sa odstráni oddestilovaním za zníženého tlaku. Vodný roztok sa zalkalizuje na pH 8,5, následne sa extrahuje chloroformom. Extrakty sa vysušia a odparia sa na suchý zvyšok. Získa sa tak 0,83 g (84,6 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,48, MH⁺ 852, UF spektrum (etanol) λ_{\max} 230 nm, log ϵ 3,91, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 6,83 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,51 (1H, d, 1''), 4,49 (1H, m, H-20), 4,35 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3''OMe), 3,44 (3H, s, 2''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 204,5 (s, C-9), 172,3 (s, C-1), 148,9 (d, C-11), 127,9 (d, C-10), 104,6 (d, C-1', C-20), 99,8 (d, C-1''), 76,4 (s, C-12), 75,4 (d, C-13), 61,3 (q, 3''OMe), 57,4 (q, 2''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe), 40,1 (q, NMe₂).

Príklad 5

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-10,11,12,13-tetrahydroxydesmykozínu (5)

Spôsob A

Zlúčenina 1 (1 g, 1,15 mmol) sa rozpustí v etanole (50 ml). Pridá sa 0,5 g 10 % (hmotn.) paládia na uhlí a zmes sa hydrogenuje 8 hodín pri tlaku vodíka 0,5 MPa pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa oddelí odfiltrovaním a etanol sa odparí na suchý zvyšok. Získa sa 0,88 g (90 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,45, MH⁺ 854, neabsorbuje v UF oblasti, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 4,55 (1H, d, 1''), 4,52 (1H, m, H-20), 4,35 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3''OMe), 3,44 (6H, s, 2''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d,

ppm): 212,4 (s, C-9), 173,0 (s, C-1), 104,6 (d, C-1', C-20), 99,7 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe), 40,1 (q, NMe₂).

Spôsob B

Zlúčenina 1 (0,2 g, 0,23 mmol) sa rozpustí v 50 ml forečnanového pufru (pH 5,4) a potom sa preniesie do elektrochemickej bunky, ktorá má oddelenú anódovú a katódovú komoru. Ako pracovná elektróda (katóda) sa použije ortuťový kúpeľ, pričom grafit sa použije ako protielektróda a nasýtená kalomelová elektróda sa použije ako referenčná elektróda. Reakcia sa uskutočňuje za konštantného potenciálu -1,4 V vzhľadom na nasýtenú kalomelovú elektródu pri teplote miestnosti počas 40 minút pri odpadovom náboji 80 C. Reakčný roztok sa potom zalkalizuje na pH 8,5 a extrahuje sa chloroformom. Extrakt sa premyje nasýteným hydrogenuhlčitanovým roztokom a odparí sa na suchý odparok. Získa sa 0,16 g (81,6 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,45, Rf (E1) 0,43, MH⁺ 854 s ďalšími spektrálnymi vlastnosťami rovnakými ako pri zlúčenine získanej podľa postupu 5A.

Príklad 6

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-10,11,12,13-tetrahydroxydesmykozín-9(E+Z)oxím (6)

Zlúčenina 2 (1 g, 1,13 mmol) sa rozpustí v etanole (50 ml). Pridá sa 0,5 g 10 % (hmotn.) paládia na uhlí a zmes sa hydrogenuje 9 hodín pri tlaku vodíka 0,5 MPa pri teplote miestnosti. Katalyzátor sa potom oddelí odfiltrovaním a etanol sa odparí na suchý zvyšok. Získa sa 0,85 g (88 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,43, MH⁺ 869, neabsorbuje v UF oblasti, ¹H NMR spektrum (DMSO-d₆, d, ppm): 10,69, 10,49 (1H, s, 9-NOH), zmizne po pretrepaní s D₂O, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 4,51 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,32 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''''OMe), 3,45 (3H, s, 2''''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 2,51 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 172,5 (s, C-1), 165,6, 162,3 (s, C-9), 104,7 (d, C-1'), 104,5 (d, C-20), 99,6 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe).

Príklad 7

20-Dimetylacetál 12,13-dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín-9(E+Z)oxím (7)

Zlúčenina 4 (2 g, 2,34 mmol) sa rozpustí v suchom pyridíne (25 ml). Pridá sa hydrochlorid hydroxylamínu (1,9 g, 27,6 mmol) a zmes sa mieša v prúde dusíka 6 hodín pri teplote miestnosti. Izolácia sa uskutoční podľa postupu opísaného v príklade 2. Získa sa 1,14 g (55,9 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,39, MH⁺ 867, UF spektrum (etanol) λ_{max} 231 nm, log ε 3,97, ¹H NMR spektrum (DMSO-d₆, d, ppm): 10,77, 10,49 (1H, s, 9-NOH), zmizne po pretrepaní s D₂O, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 6,23 (1H, d, H-11), 6,09 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''''OMe), 3,45 (3H, s, 2''''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 171,9 (s, C-1), 163,6, 159,2 (s, C-9), 148,7, 143,8 (d, C-11), 123,6, 116,0 (d, C-10), 104,7 (d, C-1', C-20), 99,6 (d, C-1''), 76,6 (s, C-12), 75,5 (d, C-13), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe), 40,3 (q, NMe₂).

Príklad 8

12,13-Dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín-9(E+Z)oxím (8)

Zlúčenina 7 (0,5 g, 0,58 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (5 ml) a v 1 % vodnom roztoku kyseliny trifluóroctovej (10 ml). Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridá chloroform (8 ml) a zmes sa zalkalizuje na pH 8,5. Uskutoční sa ešte jedna extrakcia chloroformom. Spojené extrakty sa premyjú 1 % (hmotn.) roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, vysušia a odparia sa na suchý zvyšok. Získa sa 0,4 g (85 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,30, MH⁺ 821, UF spektrum (etanol) λ_{max} 232 nm, log ε 3,47, ¹H NMR spektrum (DMSO-d₆, d, ppm): 10,75, 10,48 (1H, s, 9-NOH), zmizne po pretrepaní s D₂O, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 9,67 (1H, s, H-20), 6,24 (1H, d, H-11), 6,10 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''''OMe), 3,45 (3H, s, 2''''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 203,1 (d, C-20), 172,9 (s, C-1), 163,2, 159,6 (s, C-9), 148,7 (d, C-11), 123,8, 115,9 (d, C-10), 104,7 (d, C-1'), 99,6 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

Príklad 9

12,13-Dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín (9)

Zlúčenina 4 (1 g, 1,17 mmol) sa rozpustí v acetonitrile (10 ml) a v 1 % vodnom roztoku kyseliny trifluóroctovej (180 ml). Potom sa hydrolyzuje. Produkt sa izoluje tak, ako je opísané v príklade 8. Získa sa 0,75 g (80 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,42, MH⁺ 806, UF spektrum (etanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,79, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 9,68 (1H, s, H-20), 6,81 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''''OMe), 3,45 (3H, s, 2''''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 203,2 (d, C-9), 203,1 (d, C-20), 172,9 (s, C-1), 148,7 (d, C-11), 124,0, (d, C-10), 104,7 (d, C-1'), 99,6 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

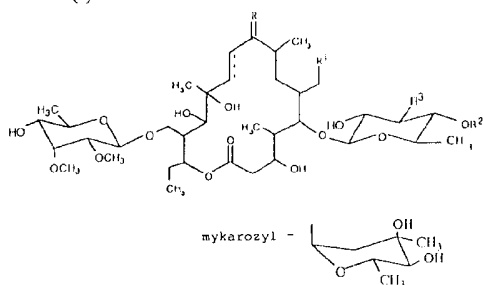
Príklad 10

12,13-Dihydro-12,13-dihydroxydesmykozín-2-oxím (10)

Zlúčenina 9 (0,5 g, 0,62 mmol) sa rozpustí v etanole (10 ml). Pridá sa pyridín (0,3 ml) a hydrochlorid hydroxylamínu (0,043 g, 0,62 mmol) a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti v prúde dusíka. K reakčnej zmesi sa pridá voda (10 ml), zmes sa zalkalizuje na pH 9 a odparí sa na 1/3 svojho objemu. Zmes sa extrahuje chloroformom pri pH 5,5 (5 ml) a pri pH 9,0 (2 x 5 ml). Spojené extrakty (pH 9) sa odparia na suchý zvyšok. Získa sa 0,28 g (55 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,35, MH⁺ 821, UF spektrum (etanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,67, ¹H NMR spektrum (DMSO-d₆, d, ppm): 10,37 (1H, s, 20-NOH), zmizne po pretrepaní s D₂O, ¹H NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 6,81 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3''''OMe), 3,45 (3H, s, 2''''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂), ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, d, ppm): 203,2 (d, C-9), 172,9 (s, C-1), 151,5 (d, C-20), 148,8 (d, C-11), 123,8 (d, C-10), 104,7 (d, C-1'), 99,6 (d, C-1''), 61,3 (q, 3''''OMe), 57,4 (q, 2''''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu všeobecného vzorca (I)



(I),

v ktorom

R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu CHO, $CH=NOH$ alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu,

v ktorom

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu.

2. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

3. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

4. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

5. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

6. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú väzbu.

7. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú väzbu.

8. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

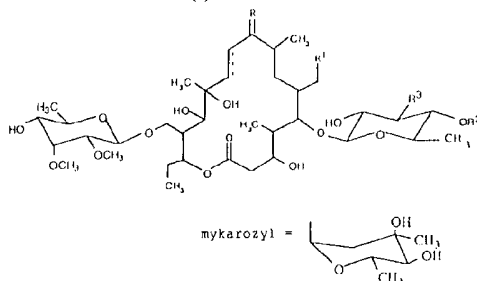
9. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

10. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

11. 12,13-Dihydroxyderiváty tylozínu podľa nároku 1, v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu

$CH=NOH$, R^2 znamená atóm vodíka, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu.

12. Spôsob výroby 12,13-dihydroxyderivátov tylozínu všeobecného vzorca (I)



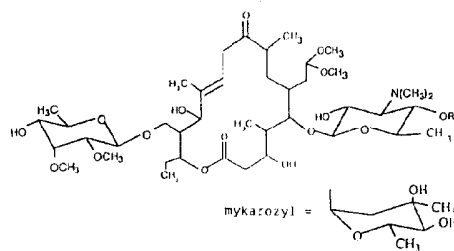
(II),

v ktorom

R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu CHO, $CH=NOH$ alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu,

v ktorom

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO alebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ alebo $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu s tým, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, ak čiara --- znamená jednoduchú väzbu, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



(II),

v ktorom R znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, podrobí oxidačnej reakcii, následne sa získaná zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu, prípadne podrobí:

A) redukcii N-oxidu

alebo prípadne

B) redukcii N-oxidu a dvojitej väzby medzi atómami uhlíka 10 a 11,

alebo prípadne

C) oxidačnej reakcii,

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čiara --- znamená dvojitú väzbu, sa podrobí redukcii N-oxidu,

alebo prípadne

redukcii N-oxidu a dvojitej väzby medzi atómami uhlíka 10 a 11 katalytickou hydrogenáciou,

alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená atóm kyslíka, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykarozylyl, R^3 znamená skupinu

$N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, sa podrobí oximačnej reakcii, alebo prípadne

zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atóm vodíka alebo mykrozyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čiara --- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, sa podrobí hydrolyze.

13. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že oxidácia sa uskutočňuje 3 až 8 ekvivalentmi kyseliny m-chlórperbenzoovej v halogenovanom uhľovodíku, výhodne v metylénchloride, 6 až 20 hodín pri teplote miestnosti.

14. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že redukcia N-oxidu sa uskutočňuje práškovým zinkom v zmesi nižšieho alifatického alkoholu s 1 až 3 atómami atómami uhlíka a vody (1 : 2) za prídania 3 až 5 % (hmotn./obj.) chloridu amónneho pri hodnote pH 2 až 7, výhodne v rozsahu od 5,0 do 5,5, 3 až 6 hodín pri teplote miestnosti.

15. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že redukcia N-oxidu a dvojitej väzby medzi atómami uhlíka 10 a 11 sa uskutočňuje katalytickou hydrogenáciou v organickom rozpúšťadle, výhodne v nižšom alifatickom alkohole s 1 až 3 atómami uhlíka, v prítomnosti 2 až 5 % hmotn. paládia na uhlí pri tlaku vodíka 0,2 až 0,5 MPa 5 až 8 hodín pri teplote miestnosti.

16. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že redukcia N-oxidu a dvojitej väzby medzi atómami uhlíka 10 a 11 sa uskutočňuje elektrochemickou redukciou v elektrochemickej bunke, ktorá má oddelenú časť anódovú a časť katódovú, pričom ortuťový kúpeľ sa používa ako pracovná elektróda (katóda), grafit sa používa ako protielektróda a nasýtená kalomelová elektróda sa používa ako referenčná elektróda, vo fosforečnanovom pufrí (pH 5,4) za konštantného potenciálu -1,4 V vzhľadom na nasýtenú kalomelovú elektródu pri teplote miestnosti 40 minút a odpadovom náboji 80 C.

17. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že oximácia sa uskutočňuje 1 až 8 ekvivalentmi hydrochloridu hydroxylamínu v pyridíne alebo nižšom alifatickom alkohole s 1 až 3 atómami uhlíka pri prídani zásady (pyridín alebo uhličitan sodný) v prúde dusíka pri teplote miestnosti alebo pri teplote varu pod spätným chladičom počas 1 až 10 hodín.

18. Spôsob výroby podľa nároku 12, **v y z n a ě u - j ú c i s a t ý m**, že hydrolyza sa uskutočňuje v zmesi acetonitrilu a 0,2 N HCl (2 : 1) alebo acetonitrilu a 1 % vodného roztoku kyseliny trifluóroctovej (1 : 2) 2 hodiny pri teplote miestnosti.

Koniec dokumentu
