



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ К П А Т Е Н Т У

(11) 955861

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 16.02.79 (21) 2730451/23-04

(23) Приоритет - (32) 17.02.78

(31) 16408/78 (33) Япония

Опубликовано 30.08.82. Бюллетень № 32

Дата опубликования описания 30.08.82

(51) М. Кл. 3

С 07 D 498/08
//А 61 К 31/00

(53) УДК 615.33.
.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

Иностранцы
Катцуа Сасаки, Хироми Митцуи и Кацукие Онодера
(Япония)

Иностранная фирма
"Какен Кемикал Ко., ЛТД"
(Япония)

(71) Заявитель

ВССОЮЗНАЯ

13 ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ 13
БИБЛИОТЕКА

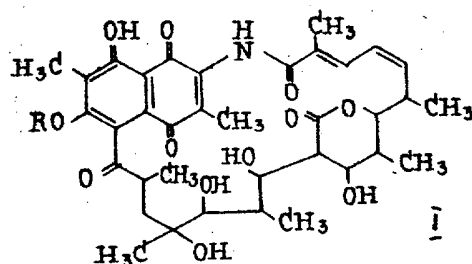
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ СТРЕПТОВАРИЦИНА С

Изобретение относится к способу получения новых производных стрепто-варицина С, обладающих ценными анти-биотическими свойствами.

Цель изобретения - получение новых полезных соединений, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

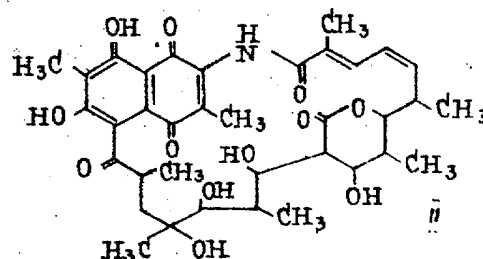
Поставленная цель достигается путем синтеза новых производных, основанного на известной реакции этерификации [1].

Способ получения новых производных стрептоварицина С общей формулы



где R - аллил, циклопентил, циклогексил, адамантил, метил, этил, пропил, бутил, пентил,

гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, тридецил, пентадецил, октадецил, бензил, формилметил, ацетонил, оксипропил, цианоэтил, метоксиметил, нитробензил, фенетил, фенокси, формил-этил, хлорфенокси, метоксифенил, фенилфенокси, фуроилметил, теноилметил или карбамоилметил - радикал, заключающийся в том, что соединение формулы (дамаварицин Fe или его оптический изомер атропизодамаварицин Fe)



подвергают взаимодействию с окисью серебра или гидроокисью калия при перемешивании в инертном растворе при комнатной температуре в течение

мал, целлюлозоглюконат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, стеариновый спирт, стеарат магния, тальк, растительное масло, бензиловый спирт, пропиленгликоль, камель, полиалкиленгликоль, белое минеральное масло, желатин и холестерин.

Такие компоненты могут быть приготовлены в различных формах, в частности в виде таблеток, гранул, покрытых слоем сахара, суппозиторий, пиллюль, капсул, растворов, суспензий, ампул, эмульсий и препаратов для инъекций, путем введения соответствующей добавки, например консервантов, стабилизаторов, смачивающих агентов, эмульгаторов, ускорителей растворения, солей, регулирующих осмотическое давление, буферов, связующих материалов, суспендирующих и диспергирующих добавок, а также смазочных добавок при осуществлении обычных процессов.

Пример 1. 19-0-метильное соединение.

В 40 мл метанола растворяют 350 мг атропизодамаварицина Fc (содержащего приблизительно 25% дамаварицина Fc) и в раствор добавляют 176 мг окиси серебра, после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч для получения серебряной соли исходного продукта.

В полученную реакционную смесь затем добавляют 2 г иодистого метила и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, а образовавшийся осадок иодистого серебра отделяют фильтрованием через целит с последующим концентрированием и сушкой при пониженном давлении с получением красного маслоподобного продукта. Маслоподобный продукт перекристаллизовывают из смеси этанола с н-гексаном в соотношении 1:1 с получением 254 мг оранжево-желтого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-метилатропизодамаварицин Fc (содержащий 19-0-метилдамаварин Fc).

Температура плавления 210-212°C. Данные элементного анализа.

Найдено, %: C 60,50; H 6,42, N 1,72.

$C_{27}H_{45}NO_{12} \cdot 2H_2O$

Вычислено, %: C 60,72; H 6,74; N 1,91

ИК-спектрограмма (карбонильный диапазон), ν KBr (см⁻¹): 1740; 1728; 1670; 1650; 1625.

Масс-спектрографический анализ: m/e 695 (молекулярный ион); 677; 659; 643; 641; 625; 623.

Ультрафиолетовая спектрограмма, λ_{max} CH₃OH нм: 218; 265; 417.

ЯМР-спектр: δ C₂OH (ч/милл) 11,552 (s) и 11,845 (s); δ CO-NH (ч/милл) 7,671 (s) и 7,954 (s); δ OC₁₀-OCH₃ (ч/милл) 3,769 (s) и 3,862 (s).

Пример 2. 19-0-бензильное соединение.

В 20 мл метанола растворяют 200 мг атропизодамаварицина Fc (содержащего приблизительно 25% дамаварицина Fc) и добавляют в раствор 100 мг окиси серебра, после чего смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученную суспензию серебряной соли концентрируют и сушат при пониженном давлении, после чего остаток суспензируют в 20 мл тетрагидрофурана, добавляют 800 мг бромистого бензила и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Образовавшийся осадок бромистого серебра отделяют фильтрованием через целит, а фильтрат концентрируют и сушат при пониженном давлении. Осадок растворяют в небольшом количестве хлороформа и добавляют большое количество н-гексана, в результате чего получают желтовато-коричневый осадок сырого целевого соединения. Сырой продукт пропускают через хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют с нее 5%-ным раствором метанола в хлороформе.

Соответствующие фракции собирают и концентрируют при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывают из смеси хлороформа с н-гексаном в соотношении 1:1 с получением 90 мг желтого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-бензилатропизодамаварицин Fc (содержащий 19-0-бензилдамаварин Fc).

Температура плавления 149-151°C.

Данные элементного анализа.

Найдено, %: C 66,80; H 6,59;

N 1,60

$C_{33}H_{49}NO_{12}$

Вычислено, %: C 66,91; H 6,40;

N 1,81.

ИК-спектрограмма (карбонильный диапазон).

ν KBr, см⁻¹: 1740; 1725; 1680; 1675; 1645; 1625.

Масс-спектрография, m/e

771 (молекулярный ион) 753; 735; 719; 701; 681; 663; 645; 629; 610.

55 Ультрафиолетовая спектрограмма: λ_{max} (CH₃OH), нм: 211; 263; 410.

Пример 3. В 50 мл метанола растворяют 340 мг атропизодамаварицина Fc (содержащего приблизительно 25% дамаварицина Fc), в раствор добавляют 36 мг карбоната калия и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч с получением калиевой соли. Реакционную смесь концентрируют и сушат при понижен-

ном давлении, а остаток высушивают в вакууме в течение 20 ч, после чего высушенный продукт суспендируют в 50 мл ацетона и добавляют в суспензию 600 мг иодацетальдегида. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрируют, затем высушивают при пониженном давлении. Остаток растворяют в этилацетате, после чего раствор последовательно промывают 0,5 н. раствором соляной кислоты, водой и насыщенным водным раствором хлористого натрия, а затем высушивают над безводным сульфатом натрия в течение ночи. Далее раствор концентрируют и сушат при пониженном давлении. Оставшийся красный маслянистый продукт элюируют из хроматографической колонки с силикагелем после пропускания через нее 10%-ного раствора метанола в хлороформе.

Соответствующие фракции собирают и концентрируют при пониженном давлении, а оставшийся оранжеватокрасный маслянистый продукт перекристаллизуют из смеси этанола с н-гексаном в соотношении 1:1, в результате чего получают 153 мл оранжево-желтого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-формилметилатропизодамаварицин Fc (содержащий 19-0-формилметилдамаварицин Fc).

Температура плавления 211–213°C.

Данные элементного анализа.

Найдено, %: C 59,71; H 6,37; N 1,75/.

$C_{28}H_{45}NO_3 \cdot 2H_2O$

Вычислено, %: C 60,70; H 6,50; N 1,84.

ИК-спектрограмма (карбонильный диапазон), ν КВг (см⁻¹): 1738; 1725; 1680; 1673; 1647; 1625.

Протонная ЯМР-спектрограмма (100 мг/г, CDCl₃) δ СНО (ч./млн.) 9,60 (s) и 9,80 (s).

Ультрафиолетовая спектрограмма: λ_{max} CH₃OH, нм: 218; 265; 420.

В соответствии с вариантами осуществления предлагаемого способа, которые описаны в примерах 1–3, получают другие производные стрептоварицина С, отвечающие общей формуле (I), которые перечислены в табл. 1

Пример 35. Соединение 19-0-н-децил.

В 40 мл метанола растворяют 400 мг атропизодамаварицина Fc (содержащего примерно 25% дамаварицина Fc) и добавляют 240 мл окиси серебра, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч с получением соли серебра исходного материала.

К реакционной смеси добавляют 2 г н-децилиодида и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, осадок в виде йодида серебра отделяют фильтрованием через целит, а фильтр упаривают досуха при пониженном давлении с получением масляного продукта красного цвета. Масляный продукт очищают хроматографией на силикагеле, элюируя 5%-ным метанолом в хлороформе.

Нужные фракции собирают, концентрируют под вакуумом и остаток перекристаллизуют из смеси хлороформ-н-гексан с получением 180 мл желтого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-н-децилатропизодамаварицин Fc (содержащий 19-0-н-дециламаварицин Fc).

Температура плавления 138–141°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 67,60; H 7,91;

N 1,65.

$C_{46}H_{63}N O_2$

Вычислено, %: C 67,21; H 7,73;

N 1,73.

ИК-спектр, ν КВг (см⁻¹): 1740; 1726; 1675; 1645; 1625.

УФ-спектр; λ_{max} CH₃OH, (нм) 218; 264; 418.

Масс-спектр: m/e 822 (молекулярный ион); 804; 786; 770; 768; 752; 750.

Спектр протонного ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ C₂OH (ч./млн) 11,59 (s) и 11,76 (s).

Пример 36. Соединение 19-0-ацетонил.

К раствору 1,36 г атропизодамаварицина Fc (содержащего примерно 25% дамаварицина Fc) в 100 мл метанола добавляют 2,32 г окиси серебра и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч с получением соли серебра исходного материала.

К реакционной смеси добавляют 3 г бромистого серебра и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч, осадок бромистого серебра отделяют фильтрацией через целит и фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении с получением масляного продукта красного цвета. Масляный продукт перекристаллизуют из ацетона-н-гексана с получением 474 мг желтого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-ацетонилатропизодамаварицин Fc (содержащий 19-0-ацетонилдамаварицин Fc).

Температура плавления 193–195°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 61,30; H 6,24; N 1,62.

$C_{39}H_{47}NO_3 \cdot H_2O$

Вычислено, %: C 61,81; H 6,78;

N 1,84.

ИК-спектр, ν КВг см⁻¹: 1737; 1680; 1670; 1640; 1625.

УФ-спектр, λ_{max} CH_3OH нм: 217; 265; 418.

Масс-спектр: m/e 737 (молекулярный ион); 719; 701; 685; 683; 667; 665.

Протонный ЯМР-спектр (100 МГц, CDCl_3). δ C_{21}OH (ч./млн) 11,85 (s) и 11,60 (s).

Пример 37. 19-0-Фенациловое соединение.

К раствору 200 мл атрапизодамаварина Fc (содержащего примерно 25% дамаварина Fc) в 20 мл метанола добавляют 100 мг окиси серебра и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа с получением соли серебра исходного материала.

Затем к смеси добавляют 750 мг фенацилбромида и перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, осадок бромистого серебра удаляют путем фильтрации через целит, и фильтрат упаривают под вакуумом с получением красного маслянистого продукта. Маслянистый продукт очищают при помощи силикагелевой хроматографии с элюированием 5%-ным метанолом в хлороформе.

Нужные фракции собирают и упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из системы этилацетат-н-гексан с получением 168 мг оранжевого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-фенацилатропизодамаварин Fc (содержащий 19-0-фенацилдамаварин Fc).

Температура плавления 189-191°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 64,49; H 6,05;

N 1,76.

$\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Вычислено, %: C 64,61; H 6,28;

N 1,71.

ИК-спектр ν KBr cm^{-1} : 1720; 1680; 1670; 1642; 1620; 1600; 1580.

УФ-спектр, λ_{max} CH_3OH , нм: 248; 263 (плечо); 418.

Масс-спектр: m/e (молекулярный ион); 781; 763; 747; 745; 729; 727.

Пример 38. 19-0-(2'-Теноил)метиловое производное.

К раствору 200 мг атропизодамаварина Fc (содержащего примерно 25% дамаварина Fc) в 20 мл метанола добавляют 120 мг окиси серебра и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к смеси добавляют 750 мг 2'-теноилметилбромида и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч, осадок бромистого серебра отделяют фильтрацией через целит и фильтрат упаривают досуха при пониженном давлении с получением оранжево-красного масла. Масло очи-

щают при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 5%-ным метанолом в хлороформе.

Соответствующие фракции собирают и упаривают при пониженном давлении досуха, остаток перекристаллизовывают из этанола, н-гексана с получением 181 мг оранжевого кристаллического продукта, представляющего собой 19-0-(2'-теноил/метилатропизодамаварина Fc (содержащий 19-0-(2'-теноил/метилдамаварин Fc).

Температура плавления 191-193°C.

Элементный анализ.

Найдено, %: C 61,00; H 5,73;

N 1,49.

$\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

Вычислено, %: C 61,23; H 5,99;

N 1,70.

ИК-спектр, ν KBr cm^{-1} : 1720; 1680; 1670; 1645; 1627; 1570.

УФ-спектр, λ_{max} CH_3OH , нм: 211; 264; 417.

Масс-спектр: m/e 805 (молекулярный ион); 787; 769; 751; 735; 733.

Протонный ЯМР-спектр (100 МГц, CDCl_3). δ C_{21}OH (ч./млн) 11,85 (s) и 11,63 (s).

Способность ингибировать реверсивную транскриптазу у вируса мышиной саркомы определяют следующим образом.

а) Раствор пробы.

Метанольный раствор, содержащий каждый активнорействующий компонент в концентрации 6 мг/мл.

в) Раствор фермента.

Раствор, включающий в себя 240 мкг вирусного белка (MLV-melony в 1 мл буферного раствора; 20 mM трис-соляной кислоты (величина pH 7,8); 0,1 M хлорида натрия и 1 mM дитиотерзита (ДТТ).

с) Реакционная среда

Реакционная среда, содержащая 46 mM трис-соляной кислоты (величина pH 8,1); 92 mM хлористого калия; 15,4 mM хлорида марганца; 0,77 mM dGTP; 0,77 mM dGTP; 0,23 мкМ 3H-TTP (50 ci MM); 7,7 mM ДТТ и 0,038% NP-40.

Реакционную смесь готовят путем последовательного смешения (а) 5 мкл с (в) 30 мкл и (с) 65 мкл, после чего смесь подвергают тщательному перемешиванию с выдержкой при 0°C в течение 5 мин. Далее реакционную смесь выдерживают при 37°C в течение 60 мин и для прекращения реакции в реакционную смесь добавляют 1 мл холодного 10%-ного раствора трихлоруксусной кислоты. Затем смесь выдерживают при 0°C в течение 20 мин и нерастворимые компоненты собирают на каждую из ватманских бумаг сорта GF (с)

(куски диаметром 2,5 см) с последующей промывкой 5 мл холодной 5%-ной трихлоруксусной кислотой. Остаток высушивают в печи при 80°C и помещают в вирусную склянку, содержащую 10 мл толуольного раствора, который содержит сцинтиллятор PPO-POROP, радиоактивность измеряют

с помощью сцинтилляционного спектрометра.

Способность производных стрепто-
5 варицина С, отвечающих формуле (1) (300 мкг/мл), ингибировать реверсивную транскриптазу у вируса мышиной саркомы представлена в табл.2.

Т а б л и ц а 1

Пример	R	Температура плавления, °C	Ультрафиолетовая спектрограмма, λ_{max} CH ₃ OH, нм		
4	Этил	191-194	218;	264;	418
5	н-Пропил	207-209	219;	267;	417
6	н-Бутил	173-176	216;	262;	410
7	н-Пентил	170-172	218;	264;	418
8	н-Гексил	175-177	218;	264;	418
9	н-Гептил	161-153	217;	264;	419
10	н-Октил	169-171	219;	264;	419
11	н-Нонил	139-142	217;	262;	418
12	н-Ундецил	131-133	218;	263;	419
13	н-Тридецил	122-125	217;	263;	418
14	н-Пентадецил	117-119	217;	263;	415
15	н-Октадецил	117-119	217;	264;	419
16	Изопропил	127-130	216;	261;	420
17	Изобутил	168-170	218;	263;	420
18	Изоамил	175-178	217;	262;	420
19	Аллил	192-195	216;	264;	418
20	Циклопентил	181-183	220;	263;	421
21	Циклогексил	135-138	218;	264;	420
22	1'-Адамантил	160-162	213;	256;	390*
23	4'-Окси-н-бутил	156-159	218;	264;	418
24	3'-Циано-н-пропил	175-177	211;	264;	360*
25	Метоксиметил	175-177	217;	264;	418
26	п-Нитробензил	186-188	213;	267;	410
27	Фенетил	171-174	264;	417;	-
28	2'-Формилэтил	200-203	218;	264;	420
29	п-Хлорфенацил	191-193	209;	258;	418

Продолжение табл. 1

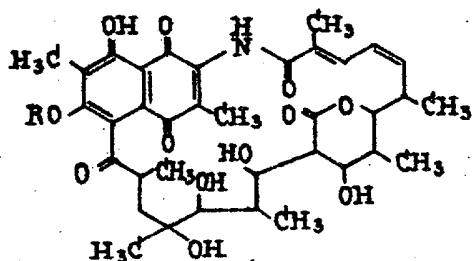
Пример	R	Температура плавления, °C	Ультрафиолетовая спектрограмма, $\lambda_{\max}$ CH ₃ OH, нм
30	n-Метоксифенацил	170-173	216; 270; 390*
31	n-Фенилфенацил	185-187	277; 420; -
32	2'-Фероилметил	196-198	219; 272; 397*
33	Карбамилметил	208-211	214; 264; 417

* Плечо.

Таблица 2

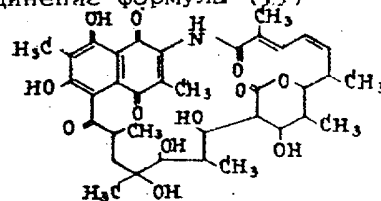
R	Ингибирующая способность, %
Метил	41
Этил	60
n-Пропил	52
n-Бутил	78
n-Пентил	52
n-Гексил	60
n-Октил	41
n-Ундецил	78
Циклогексил	45
Аллил	65
Бензил	67
Фенацил	50
Ацетонил	58

Формула изобретения

Способ получения производных стреп-
товарицина С общей формулы (I)

где R - аллил, циклопентил, циклогексил, адамантил, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, ундецил, тридецил, пентадецил, октадецил, бензил, формилметил, ацетонил, оксибутил, цианопропил, метоксиметил, нитробензил, фенетил, фенацил, формилэтил, хлорфенацил, метоксифенацил, фенилфенацил, фурилметил, теноилметил или карбамоилметил-радикал,

отличающийся тем, что, соединение формулы (II)



подвергают взаимодействию с окисью серебра или гидроокисью калия при перемешивании в инертном растворителе при комнатной температуре в течение от 30 мин до 5 ч с последующим взаимодействием полученной серебряной или калиевой соли соединения формулы I с галогенидом общей формулы II

$\text{R} - \text{Hal}$,

где R имеет указанные значения, Hal галоген, в инертной среде при комнатной температуре в течение от 30 мин до 24 ч.

5

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Каррер П. Курс органической химии. Л., Госхимиздат, 1960, с. 97-98.

Редактор А. Лежнина	Составитель Г. Коннова Техред М. Гергель	Корректор Е. Рошко
Заказ 6496/78	Тираж 445	Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5		
Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4		