



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **312839**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19994366	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1999.09.09	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1999.09.09	(30) Prioritet	1998.09.10, HR, 980496
(41) Alm. tilgj.	2000.03.13		
(45) Meddelt dato	2002.07.08		

(71) Patenthaver	PLIVA farmaceutska industrija - dionicko drustvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR
(72) Oppfinner	Amalija Narandja, Zagreb, HR Nevenka Lopotar, Zagreb, HR Zoran Mandic, Zagreb, HR
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) **Benevnelse** Nye hydroksyderivater av tylosin og fremgangsmåte for fremstilling av dem

(56) **Anførte publikasjoner** EP A 839827

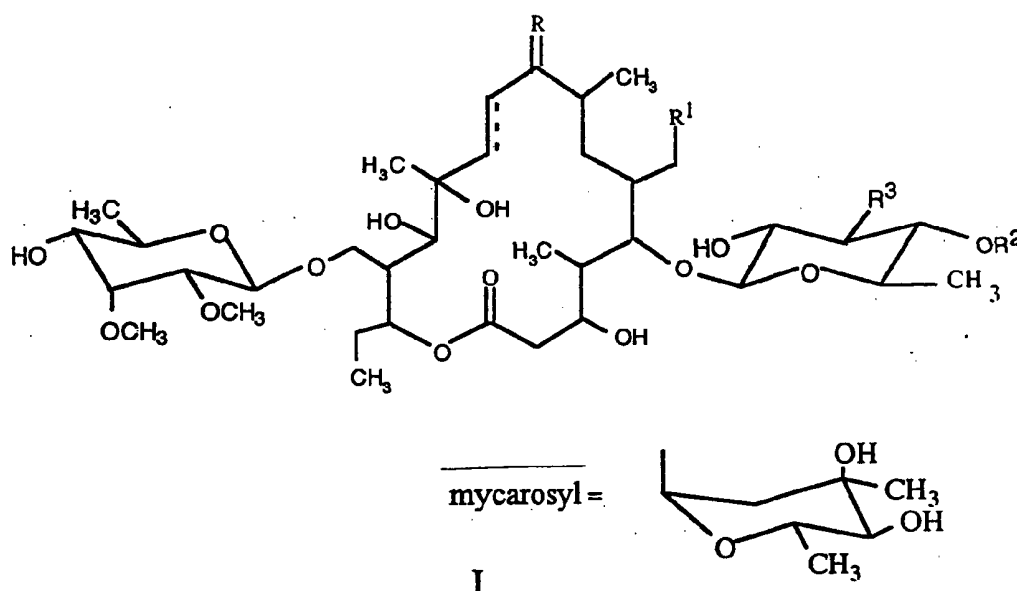
(57) **Sammendrag**

Foreliggende oppfinnelse angår 12,13-dihydroksy-derivater av tylosin, nye, halvsyntetiske forbindelser av macrolid-klassen og en fremgangsmåte for fremstilling av dem. Ifølge foreliggende oppfinnelse blir, ved oksydering av 13-hydroksy-derivat, en 12,13-dihydroksyforbindelse oppnådd, som deretter, i rekkefølge, kan utsettes for en serie av reaksjoner så som oksimidannelse, reduksjon (katalytisk, elektrokjemisk) eller hydrolyse, hvilket gir tilsvarende dihydro- eller tetrahydro-12,13-dihydroksy-derivater.

Teknisk område.

5 Teknisk problem.

Foreliggende oppfinnelse angår tylosin-derivater, nye, syntetiske produkter av macrolid-klassen som har antimikrobiell aktivitet. Den angår spesielt 12,13-dihydroxytylosin-derivater med formel (I)



10

hvor

R representerer O, R¹ representerer CHO, CH=NOH eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbe-

15 hold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkeltbinding;

hvor

R representerer NOH, R¹ representerer CHO eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - -

20 - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkeltbinding;

og en fremgangsmåte for fremstilling av dem.

Teknikkens stand.

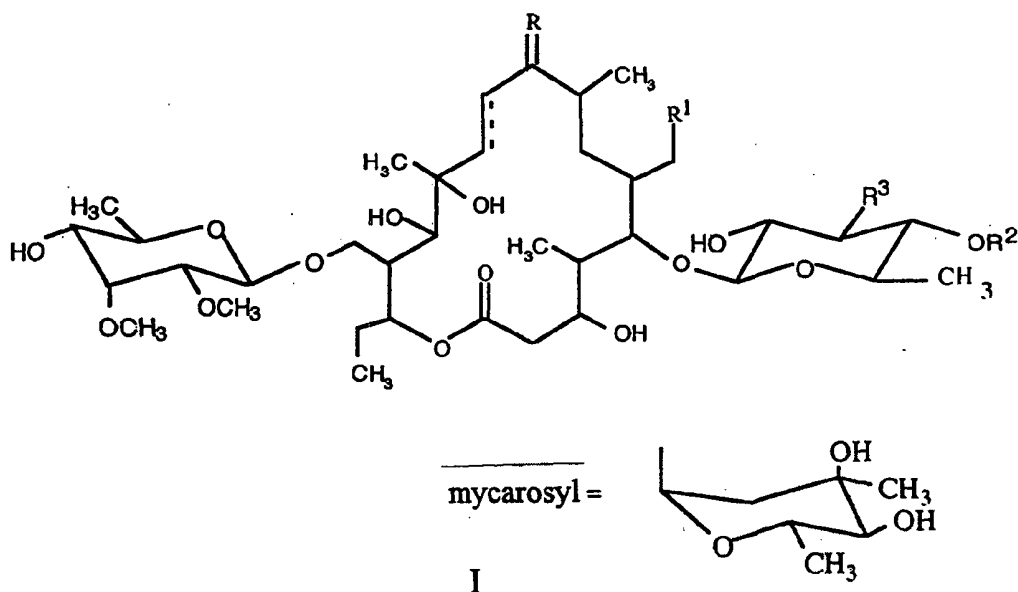
Det er kjent at 13-hydroksy-derivater av tylosin har blitt fremstilt ved reduktiv åpning av oksiran-ringen til 12,13-epoksytylosin-derivat, fulgt av katalytisk hydrogenering, oksimdannelse eller hydrolyseringsreaksjoner
5 (A.Narandja, SI 9700281).

I henhold til det som er kjent fra teknikkens stand, er innføringen av en andre hydroksylgruppe og dannelsen av en vicinal diol ennå ikke blitt beskrevet, og derfor representerer 12,13-dihydroksy-derivater av tylosin nye, ennå ikke beskrevne forbindelser, noe som også gjelder for frem-
10 gangsmåten for fremstilling av dem.

Teknisk løsning.

Det er funnet at 12,13-dihydroksytylosin-derivater med formelen

(I)



15

hvor

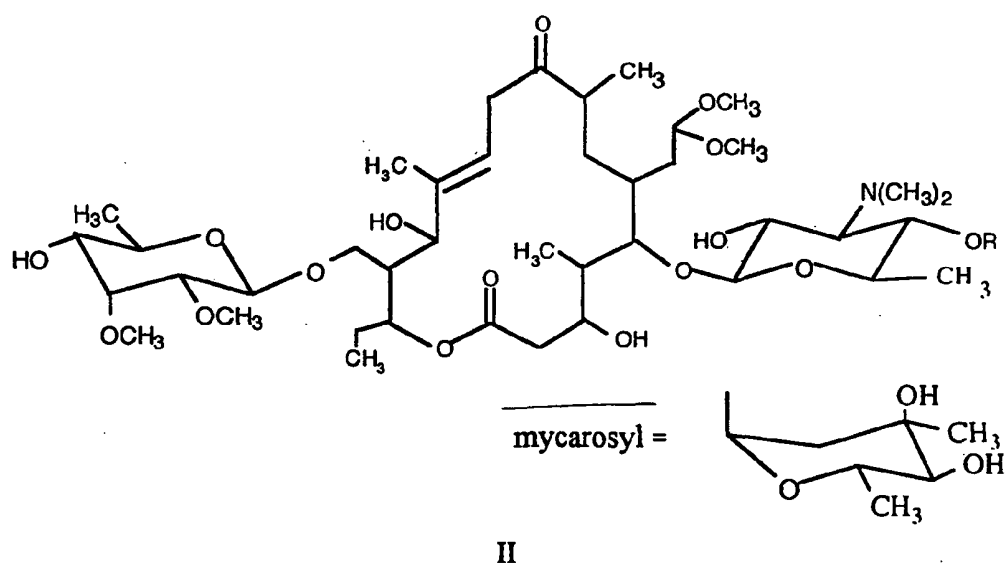
R representerer O, R¹ representerer CHO, CH=NOH eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbe-
20 hold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkelt-
binding;

hvor

3

R representerer NOH, R¹ representerer CHO eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - -
- linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkeltbinding;

5 kan fremstilles ved å utsette en forbindelse med formel (II)



hvor R representerer H eller mycarosyl, oppløst i et halogenert hydrokarbon, fortrinnsvis i metylenklorid, for en oksydasjonsreaksjon med 3 til 8 ekvivalenter av *m*-klorperbenzoesyre innen 6 til 20 timer ved romtemperatur,

10 hvoretter, eventuelt,

en forbindelse med formel I, hvor

R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding, utsettes:

15 A/ for en reduksjon av N-oksyd med Zn-pulver i en blanding av lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol og vann under tilsetning av 3-5 vekt/vol% ammoniumklorid ved en pH-verdi på 2 til 7, fortrinnsvis i området 5,0 til 5,5 ved romtemperatur innen 3 til 6 timer, eller eventuelt

20 B/ for en reduksjon av N-oksyd og C₁₀-C₁₁-dobbeltbinding

B1/ ved en katalytisk hydrogeneringsprosess i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i en lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol i nærvær av 2 til

5 vekt% palladium-på-trekull ved et hydrogentrykk på 0,2 til 0,5 MPa ved romtemperatur, innen 5 til 8 timer;

eller eventuelt

B2/ ved en elektrokjemisk reduksjonsprosess i en elektrokjemisk
5 celle med separate anode- og katode-rom, hvor det blir anvendt en Hg-
skål som en arbeidselektrode (katode), grafitt som en mot-elektrode og en
mettet kalomel-elektrode som en referanse-elektrode, i en fosfatbuffer (pH
= 5,4) ved et konstant potensiale på -1,4 V mot den mettede kalomel-
elektrode ved romtemperatur innen 40 minutter og et ladningstap på 80 C;
10 eller eventuelt ,

C/ for en oksimdannelses-reaksjon med 1 til 8 ekvivalenter av hyd-
roksylamin-hydroklorid i pyridin eller en lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol under
tilsetning av en base (pyridin eller Na₂CO₃) i en nitrogenstrøm ved rom-
temperatur eller tilbakeløpstemperatur innen 1 til 10 timer,
15 eller eventuelt,

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer NOH, R¹ repre-
senterer CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer
NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding, utsettes for re-
duksjon av N-oksyd i henhold til fremgangsmåte A, eller eventuelt, for re-
duksjon av N-oksyd og dobbeltbindingen ved den katalytiske hydrogen-
20 ring som beskrevet under B1,
eller eventuelt,

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer O, R¹ represen-
terer CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer
25 N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, utset-
tes for oksimdannelses-reaksjonen som beskrevet under C,
eller eventuelt,

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer NOH, R¹ repre-
senterer CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer
30 N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, utset-
tes for hydrolyse i en blanding av acetonitril og 0,2 N HCl (2:1) eller aceto-
nitril og 1% vandig løsning av trifluoreddiksyre (1:2) ved romtemperatur
innen 2 timer,

eller eventuelt,

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer O, R¹ representerer CHO, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, utsettes for oksim-

5 dannelses-reaksjonen som beskrevet under C.

Ifølge foreliggende oppfinnelse blir de nye forbindelsene isolert ved konvensjonelle ekstraksjons-prosesser fra vandige, alkaliske løsninger ved anvendelse av halogenerte hydrokarboner såsom metylenklorid, kloroform eller tetraklormetan og ved inndampning til en tørr rest.

10 Reaksjonen er fulgt av kromatografi på et tynt lag av silikagel (Merck 60 F₂₅₄) i et oppløsningsmiddelsystem: metylenklorid-metanol-ammoniumhydroksyd 25% (90:9:1,5, system E), (90:9:0,5, system E1) eller kloroform-metanol-ammoniumhydroksyd 25% (95:15:1,5, system AJ). Hvis det passer, utføres separeringen av reaksjonsproduktene og rensningen av pro-

15 duktene for formålet spektralanalyser på en silikagel-kolonne (Merck 60, 230-400 mesh/ASTM eller 60-230 mesh/ASTM i oppløsningsmiddelsystem E, E1 eller AJ). Identifikasjonen av de nye forbindelsene blir utført ved UV- og NMR-spektroskopier og ved masseanalyse.

De nye forbindelsene viser antibakteriell aktivitet, men kan også an-

20 vendes som mellomprodukter for fremstilling av nye derivater.

Foreliggende oppfinnelse er illustrert ved, men på ingen måte begrenset av, de følgende eksempler.

Eksempel 1

25 12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin(3'N-oksyd)-20-dimetylacetal (1).

10,13-dihydro-13-hydroksy-desmycosin-20-dimetylacetal (10 g, 12 mmol) ble oppløst i metylenklorid (150 ml), *m*-klorperbenzosyre 71% (11,6 g, 48 mmol) ble tilsatt og det ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer. Re-

30 aksjonsløsningen ble helle i 400 ml vann, alkalisert til en pH-verdi på 8,5 ved tilsetning av 20% NaOH, omrørt i 30 minutter og deretter, etter fjerning av det organiske laget, ekstrahert én gang til med en blanding av metylenklorid og *i*-propanol (5:1). De samlede ekstrakter ble vasket med en

mettet NaHCO_3 -løsning, tørket og inndampet til en tørr rest. Råproduktet (6,92 g) ble rensed ved kromatografi på en kolonne (system E).

Oppnådd: 4,5 g (43,3%) Rf(E) 0,35, MH^+ 868;

UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, $\log \epsilon$ 3,88

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 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);

10

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 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).

15

Eksempel 2

12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin(3'N-oksyd)-9(E+Z)-oksim-20-dimetylacetal (2).

20

Forbindelse 1 (3 g, 3,45 mmol) ble oppløst i tørt pyridin (25 ml), hydroksylamin-hydroklorid (1,92 g, 27,6 mmol) ble tilsatt og det ble omrørt i en nitrogen strøm i 5 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble hellet i 150 ml vann, alkalisert til en pH-verdi på 9, hvoretter pyridin ble fjernet ved azeotropdestillasjon. En ekstraksjon med en blanding av CHCl_3 og *i*-PrOH (5:1) ble utført og de samlede ekstrakter ble tørket og inndampet til en tørr rest. Råproduktet (2,45 g) ble utsatt for kromatografi på en silikagelkolonne (system AJ).

25

Oppnådd: 1,58 g (51,7%) Rf(E1) 0,28, MH^+ 883;

UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, $\log \epsilon$ 3,71

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm 10,79, 10,37 (1H, s, 9-NOH), forsvinner under omrøring med D_2O ;

	7
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ 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- 5 OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 3,26 (3H, s, N-Me);
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ppm	171,8, 170,9 (s, C-1), 163,8, 159,0 (s, 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, 10 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).

Eksempel 3

15 12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-tylosin(3'-N-oksyd)-20-dimetylacetal
(3).

10,13-dihydro-13-hydroksy-tylosin-20-dimetylacetal (2,0 g, 2 mmol)
ble oppløst i metylenklorid (30 ml), *m*-klorperbenzoesyre 71% (2,18 g, 9
mmol) ble tilsatt og det ble omrørt ved romtemperatur i 8 timer, hvorefter
20 isoleringen som beskrevet i eksempel 1 ble utført.

Oppnådd: 0,67 g (33%) R_f(E1) 0,55, MH⁺ 1012;

UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, log ε 3,58

¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ppm	6,82 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 5,08 (1H, 25 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, NMe, 2'''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me):
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ppm	203,6 (s, C-9), 172,2 (s, C-1) 148,7 (d, C-11), 30 127,9 (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).

Eksempel 4

12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin-20-dimetylacetal (4).

Forbindelse 1 (1 g, 1,15 mmol) ble oppløst i 35% etanol (60 ml), 3,1
5 g NH₄Cl og trinnsvis 1 g Zn ble tilsatt mens pH-verdien ble holdt på 5,0-5,5.
Det ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer, hvorefter Zn ble separert ved
filtrering og EtOH ble fjernet ved inndamping ved redusert trykk. Den van-
dige løsningen ble alkalisert til en pH-verdi på 8,5, hvorefter ekstraksjon
med kloroform ble utført. Ekstraktene ble tørket og inndampet til en tørr
10 rest.

Oppnådd: 0,83 g (84,6%) Rf(E) 0,48, Rf (E1) 0,43, MH⁺ 852;

UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, log ϵ 3,91

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 6,83 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,51 (1H,
15 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)₃;

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm 204,5 (s, C-9), 172,3 (s, C-1) 148,9 (d, C-11),
20 127,9 (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).

25

Eksempel 5

12,13-dihydroksy-10,11,12,13-tetrahydroxy-desmycosin-20-dimetyl-
acetal (5).

30 Fremgangsmåte A

Forbindelse 1 (1 g, 1,15 mmol) ble oppløst i etanol (50 ml), 0,5 g
10% Pd/C ble tilsatt og det ble hydrogenert i 8 timer ved et hydrogentrykk

på 0,5 MPa ved romtemperatur, hvorefter katalysatoren ble separert ved filtrering og etanol ble inndampet til en tørr rest.

Oppnådd: 0,88 g (90%) Rf(E) 0,45, MH⁺ 854;

Som ikke absorberer i UV

5

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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 (3H, s, 2'''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂);

10

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm 212,4 (s, C-9), 173,0 (s, C-1) 104,6 (d, C-1', C-20), 99,7 (d, C1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe), 40,1 (q, NMe₂).

15

Fremgangsmåte B.

Forbindelse 1 (0,2 g, 0,23 mmol) ble oppløst i 50 ml fosfatbuffer (pH = 5,4), og deretter ble den overført til en elektrokjemisk celle som har separate anode- og katode-rom. Hg-skålen ble anvendt som en arbeids-elektrode (katode), mens grafitt ble anvendt som mot-elektrode og en
20 mettet kalomel-elektrode ble anvendt som referanse-elektrode. Reaksjonen ble utført under et konstant potensiale på -1,4 V mot den mettede kalomel-elektroden ved romtemperatur innen 40 minutter med et ladningstap på 80 C. Reaksjonsløsningen ble alkalisert til en pH-verdi på 8,5 og ekstrahert med kloroform. Ekstrakten ble vasket med en mettet NaHCO₃-
25 løsning og inndampet til en tørr rest.

Oppnådd: 0,16 g (81,6%) Rf(E) 0,45, Rf (E1) 0,43, MH⁺ 854 og de spektrale karakteristika som i forbindelsen oppnådd ved fremgangsmåte 5A.

Eksempel 6

30

12,13-dihydroksy-10,11,12,13-tetrahydro-desmycosin-9(E+Z)oksim-20-dimetylacetal (6).

Forbindelse 2 (1 g, 1,13 mmol) ble oppløst i etanol (50 ml), 0,5 g 10% Pd/C ble tilsatt og det ble hydrogenert i 9 timer ved et hydrogentrykk

10

på 0,5 MPa ved romtemperatur, hvorefter katalysatoren ble separert ved filtrering og etanol ble inndampet til en tørr rest.

Oppnådd: 0,85 g (88%) Rf(E1) 0,43, MH⁺ 869;

Absorberes ikke ved UV

5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,69, 10,49 (1H, s, 9-NOH), forsvinner ved omrøring med D₂O;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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);

10

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 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).

15

Eksempel 7

12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin-9(E+Z)oksim-20-dimetylacetal (7).

20

Forbindelse 4 (2 g, 2,34 mmol) ble oppløst i tørt pyridin (25 ml), hydroksylamin-hydroklorid (1,9 g, 27,6 mmol) ble tilsatt og det ble omrørt i en nitrogenstrøm i 6 timer ved romtemperatur. Isoleringen ble utført som beskrevet i eksempel 2.

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

25

UV (EtOH) λ_{maks} 231 nm, log ε 3,97

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,77, 10,49 (1H, s, 9-NOH), forsvinner ved omrøring med D₂O;

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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);

11

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 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,
5 2'''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe),
40,3 (q, NMe₂).

Eksempel 8

12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin-9(E+Z)oksim (8).

10 Forbindelse 7 (0,5 g, 0,58 mmol) ble oppløst i acetonitril (5 ml) og i
1% vandig trifluoreddiksyreløsning (10 ml) og det ble omrørt ved romtem-
peratur i 2 timer. Til reaksjonsblandingen ble kloroform (8 ml) tilsatt, og den
ble alkalisert til en pH-verdi på 8,5. Én ekstraksjon til med kloroform ble
utført. De samlede ekstrakter ble vasket med 1% NaHCO₃-løsning, tørket
15 og inndampet til en tørr rest.

Oppnådd: 0,4 g (85%) R_f (E1) 0,30, MH⁺ 821;

UV (EtOH) λ_{maks} 232 nm, log ε 3,47

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,75, 10,48 (1H, s, 9-NOH), forsvinner
20 ved omrøring med D₂O;

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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);

25 ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 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).

30 Eksempel 9

12,13-dihydro-12,13-dihydroksy-desmycosin (9).

Forbindelse 4 (1 g, 1,17 mmol) ble oppløst i acetonitril (10 ml) og i 1% vandig trifluoreddiksyreløsning (18 ml) og deretter ble hydrolyse og isolering utført som i eksempel 8.

Oppnådd: 0,75 g (80%) Rf (E) 0,42, MH⁺ 806;

5 UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, log ϵ 3,79

¹H-NMR (CDCl₃) δ 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);

10

¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm 203,2 (s, 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, C1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

15

Eksempel 10

12,13-dihydro-12,13-dihydrokso-desmycosin-20-oksim (10).

Forbindelse 9 (0,5 g, 0,62 mmol) ble oppløst i etanol (10 ml), pyridin (0,3 ml) og hydroksylamin-hydroklorid (0,043 g, 0,62 mmol) ble tilsatt og det ble omrørt i en nitrogenstrøm i 1 time ved romtemperatur. Til reaksjonsblandingen ble vann (10 ml) tilsatt, og den ble alkalisert til en pH-verdi på 9 og inndampet til 1/3 av sitt volum. En ekstraksjon med kloroform ved pH 5,5 (5 ml) og pH 9,0 (2 x 5 ml) ble utført. De samlede ekstrakter (pH 9) ble inndampet til en tørr rest.

25 Oppnådd: 0,28 g (55%) Rf (E1) 0,35, MH⁺ 821;

UV (EtOH) λ_{maks} 230 nm, log ϵ 3,67

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (1H, s, 20-NOH), forsvinner ved omrøring med D₂O,

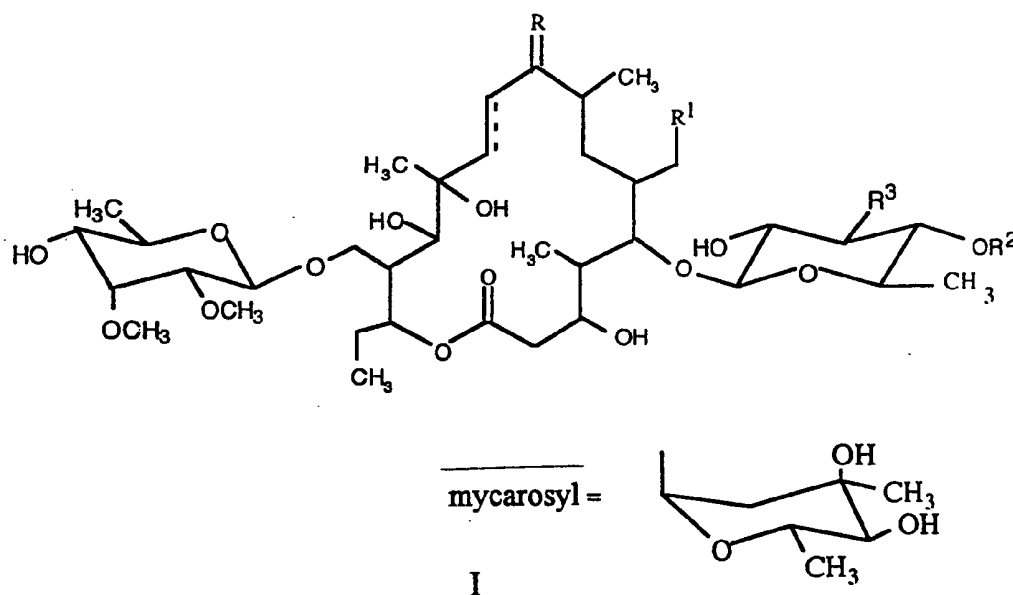
30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm 6,81 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1'''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (3H, s, 2'''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂);

312839

13
¹³C-NMR (CDCl₃) δ ppm 203,2 (s, 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, C1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q,
2'''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

14
Patentkrav

1. 12,13-dihydrokxy-derivater av tylosin, karakterisert ved at de har formel (I)



5

hvor

R representerer O, R¹ representerer CHO, CH=NOH eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkeltbinding;

hvor

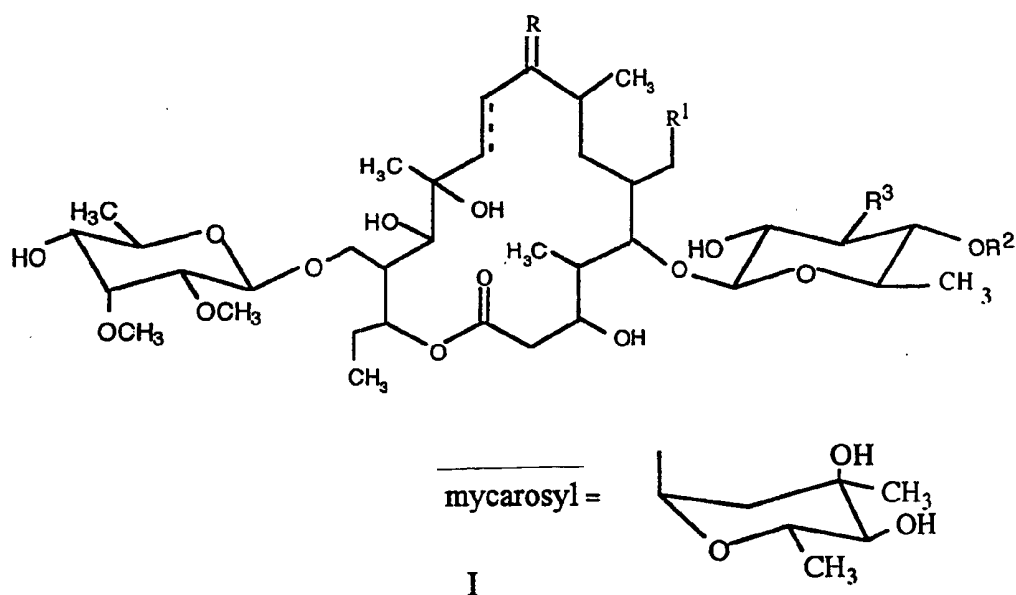
R representerer NOH, R¹ representerer CHO eller CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ representerer N(CH₃)₂ når - - - linjen representerer en enkeltbinding.

2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.

3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer mycarosil, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.
- 5 4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer NOH, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.
5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.
- 10
6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkeltbinding.
- 15
7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer NOH, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en enkeltbinding.
- 20
8. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer NOH, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.
- 25
9. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer NOH, R¹ representerer CHO, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.
- 30
10. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R representerer O, R¹ representerer CHO, R² representerer H, R³ representerer N(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding.

11. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R repræsenterer O, R¹ repræsenterer CH=NOH, R² repræsenterer H, R³ repræsenterer N(CH₃)₂ og - - - linjen repræsenterer en dobbeltbinding.

- 5 12. Fremgangsmåde for fremstilling af 12,13-dihydroksytylosin-derivater med formel (I):



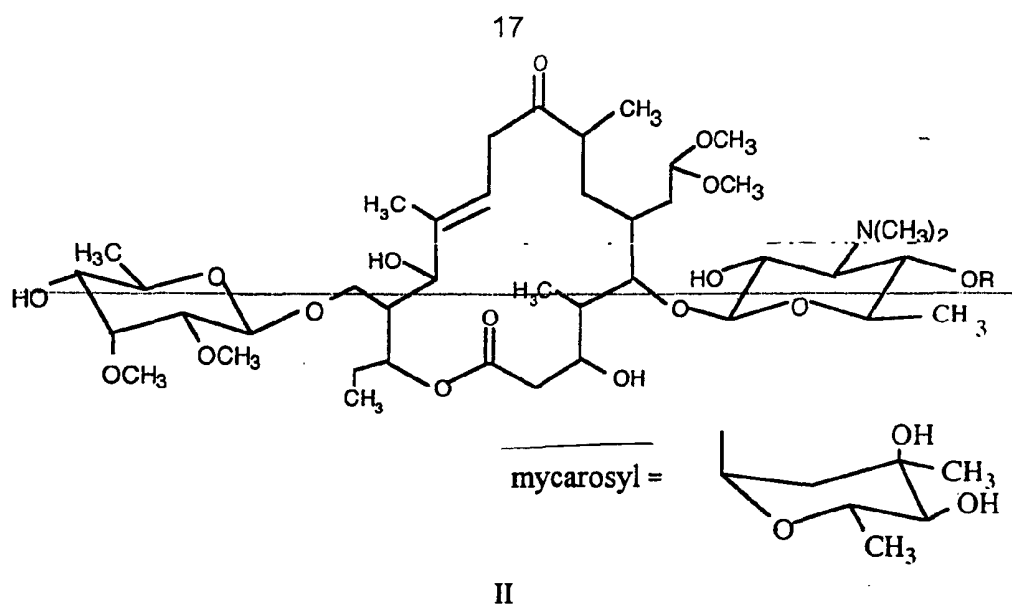
hvor

- 10 R repræsenterer O, R¹ repræsenterer CHO, CH=NOH eller CH(OCH₃)₂, R² repræsenterer H eller mycarosyl, R³ repræsenterer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen repræsenterer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ repræsenterer N(CH₃)₂ når - - - linjen repræsenterer en enkeltbinding;

- 15 hvor

R repræsenterer NOH, R¹ repræsenterer CHO eller CH(OCH₃)₂, R² repræsenterer H eller mycarosyl, R³ repræsenterer N(CH₃)₂ eller NO(CH₃)₂ og - - - linjen repræsenterer en enkelt- eller dobbeltbinding, med det forbehold at R³ repræsenterer N(CH₃)₂ når - - - linjen repræsenterer en enkeltbinding,

- 20 karakteriseret ved at en forbindelse med formel (II):



hvor R representerer H eller mycarosyl, utsettes for en oksydasjonsreaksjon, hvoretter den oppnådde forbindelse med formel I, hvor

- 5 R representerer O, R¹ representerer CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding, eventuelt utsettes:

A/ for en reduksjon av N-oksyd;

eller eventuelt

- 10 B/ for en reduksjon av N-oksyd og C₁₀-C₁₁-dobbeltbinding;

eller eventuelt

C/ for en oksimdannelse-reaksjon;

eller eventuelt

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer NOH, R¹ representerer

- 15 CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer NO(CH₃)₂ og - - - linjen representerer en dobbeltbinding, underkastes en reduksjon av N-oksyd;

eller eventuelt

for en reduksjon av N-oksyd og C₁₀-C₁₁-dobbeltbinding ved katalytisk hydrogenering;

- 20 eller eventuelt

eller eventuelt

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer O, R¹ representerer

CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂

og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, underkastes en oksimdannelses-reaksjon;

eller eventuelt

en forbindelse med formel (I), hvor R representerer NOH, R¹ representerer

5 CH(OCH₃)₂, R² representerer H eller mycarosyl, R³ representerer N(CH₃)₂

og - - - linjen representerer en enkelt- eller dobbeltbinding, underkastes hydrolyse.

13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at oksydasjonen blir utført med 3 til 8 ekvivalenter av *m*-klorperbenzosyre i et halogenert hydrokarbon, fortrinnsvis i metylenklorid, innen 6 til 20 timer ved romtemperatur.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at reduksjonen av N-oksyd blir utført med Zn-pulver i en blanding av en lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol og vann (1:2) under tilsetningen av 3 til 5 vekt/vol-% av ammoniumklorid ved en pH-verdi på 2 til 7, fortrinnsvis i et område fra 5,0 til 5,5 ved romtemperatur, innen 3 til 6 timer.

20 15. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at reduksjonen av N-oksyd og C₁₀-C₁₁-dobbeltbinding blir utført ved katalytisk hydrogenering i et organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis i en lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol i nærvær av 2 til 5 vekt% palladium-på-trekull ved et hydrogentrykk på 0,2 til 0,5 MPa ved romtemperatur, innen 5 til 8 timer.

25

16. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at reduksjonen av N-oksyd og C₁₀-C₁₁-dobbeltbinding blir utført ved elektrokjemisk reduksjon i en elektrokjemisk celle som har separate anode- og katode-rom, hvor en Hg-skål blir anvendt som en arbeidselektrode (katode),
30 grafitt blir anvendt som mot-elektrode og en mettet kalomel-elektrode blir anvendt som referanse-elektrode, i en fosfatbuffer (pH = 5,4) ved et konstant potensiale på -1,4 V mot den mettede kalomel-elektrode ved romtemperatur, innen 40 minutter, og et ladningstap på 80 C.

17. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at oksim-dannelses-reaksjonen blir utført med 1 til 8 ekvivalenter av hydroksylamin-hydroklorid i pyridin eller en lavere C₁-C₃-alifatisk alkohol under tilsetning av en base (pyridin eller Na₂CO₃) i nitrogenstrøm ved romtemperatur eller ved tilbakeløpstemperatur, innen 1 til 10 timer.
18. Fremgangsmåte ifølge krav 12, karakterisert ved at hydrolysen blir utført i en blanding av acetonitril og 0,2 N HCl (2:1) eller acetonitril og 1% vandig løsning av trifluoreddiksyre (1:2) ved romtemperatur, innen 2 timer.