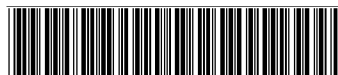




(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P950449 A2

HR P950449 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP⁶: **C 07 H 17/08**

(21) Broj prijave:

P950449A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

14.08.1995.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.12.1997.

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

**Pliva, farmaceutska, kemijska, prehrambena i kozmetička industrija,
dioničko društvo, Ulica grada Vukovara 49, 10000 Zagreb, HR**

(72) Izumitelj:

**Amalija Narađa, Ulica Bartula Kašića 6, 10000 Zagreb, HR
Nevenka Lopotar, Šublinov brijeg 116, 10000 Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

DERIVATI 12, 13-EPOKSI-TILOZINA I POSTUPCI ZA NJIHOVO DOBIVANJE

(57) Sažetak: Izum se odnosi na derivate 12,13-epoksi-tilozina, nove polusintetske antibiotike iz reda tilozina i na postupke za pripravu istih. Prema ovom izumu hidrogenacijom i zatim oksimiranjem derivata 12,13-epoksi-tilozina dobiveni su 10,11-dihidro-12,13-epoksi, odnosno 10,11-dihidro-12,13-epoksi oksimi derivata tilozina. Direktnim oksimiranjem derivata 12,13-epoksi-tilozina dobiveni su 12,13-epoksi oksimi derivata tilozina.

HR P950449 A2

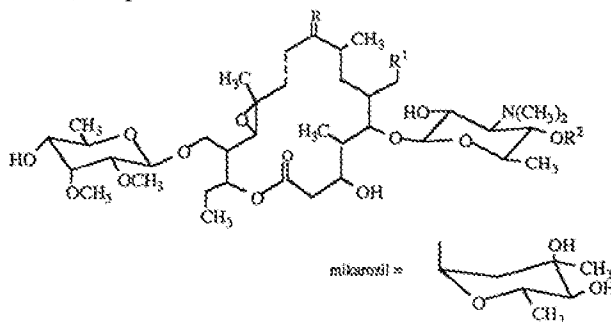
Područje tehnike u koju spada izum

Int.Cl. A61K 31/70 C07H 17/08

Tehnički problem

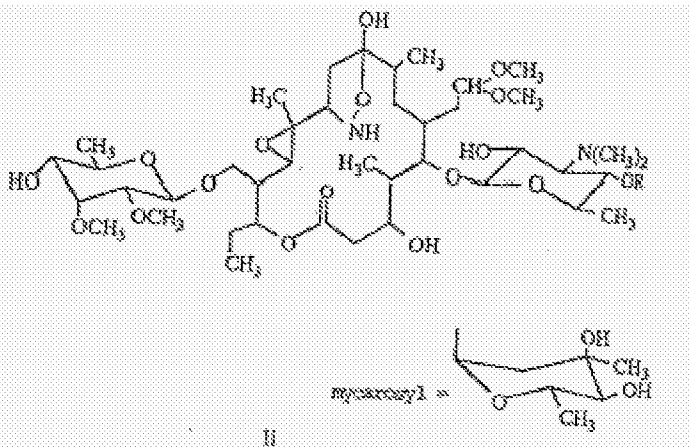
Izum se odnosi na derivate tilozina, nove sintetske produkte iz reda makrolida s antimikrobnim djelovanjem.

Pobliže izum se odnosi na derivate 12,13-epoksi-tilozina formule I



gdje, R znači O, R¹ znači CHO ili CH(OCH₃)₂, R² znači H ili mikarozil, a - - - linija ima značenje jednostrukog veza; gdje R znači NOH, R¹ znači CHO ili CH(OCH₃)₂, R² znači H ili mikarozil, a - - - znači jednostruki ili dvostruki vez;

i na spojeve formule II



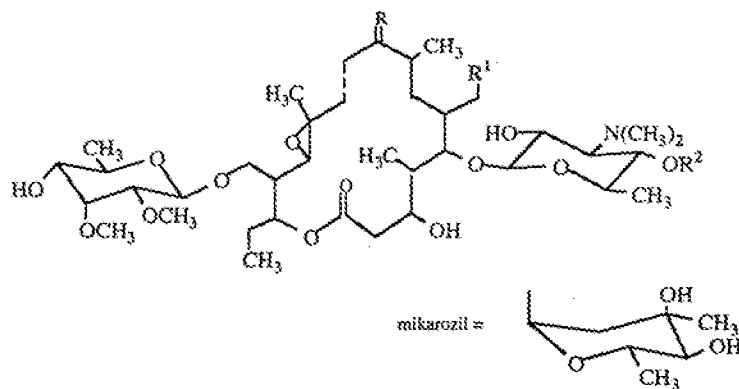
gdje R znači H ili mikarozil, te na postupak za pripremu navedenih spojeva.

Stanje tehnike

Proveden je čitav niz modifikacija na dienskom dijelu molekule 16-teročlanog prstena tilozina. Poznato je, da su adicijom tiola priređeni 11-tioeteri tilozina (S.Omura U.S. 4.594.338). Isto tako poznato je, da su katalitičkom hidrogenacijom diena i oksimiranjem u položaju C-9 i C-20 priređeni 10,11,12,13-tetrahidro derivati tilozina, odnosno njihovi oksimi (A.Naranda U.S. 5.023.240). Poznato je, da su reakcijom selektivne oksidacije dobiveni 12,13-epoksi derivati tilozina (A.K.Mallams U.S. 4.808.575). U redu 16-teročlanih srodnih makrolida sa 12,13-epoksi strukturom priređeni su dihidro, odnosno tetrahidro derivati. Tako je poznato, da je katalitičkom hidrogenacijom maridomicina dobiven 13-hidroksi-10,11,12,13-tetrahidro maridomicin (M.Muroi, Chem.Pharm.Bull.24,(1976) 450), gdje je uz redukciju dvostrukog veza C₁₀-C₁₁ došlo i do otvaranja oksiranskog prstena, dok je katalitičkom hidrogenacijom rosamicina dobiven 10,11-dihidro derivat uz zadržanu 12,13-epoksi strukturu. Oksimiranjem rosamicina, odnosno njegovog 12,13-de-epoksi derivata priređeni su C-20 aldoksimi (H.Reinmann U.S.4.056.616). Prema poznatom stanju tehnike nisu do sada opisani 10,11-dihidro derivati 12,13-epoksi tilozina ni njihovi C-9oksimi, 12,13-epoksi-tilozin oksiminiti 10,11-dihidro-12,13-epoksi spojevi sa 9,11-epoksiimino premoštenjem, isto kao i postupci za pripremu navedenih derivata tilozina.

Opis tehničkog problema s primjerima izvođenja

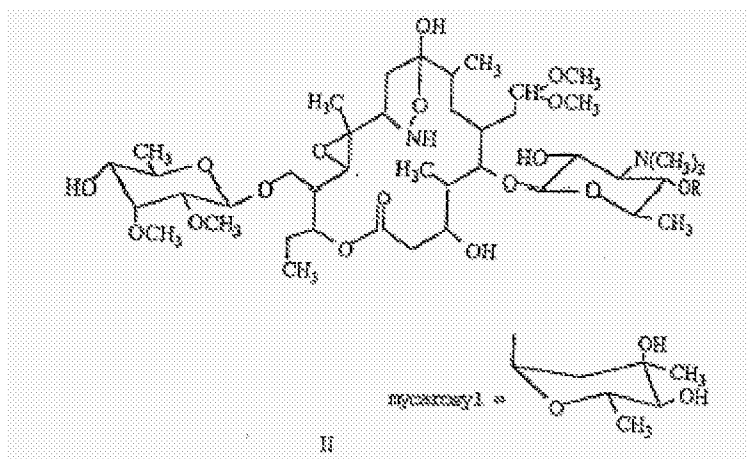
Nađeno je, da se derivati 12,13-epoksi-tilozina formule I



gdje R znači O, R^1 znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači jednostruku vezu,
gdje R znači NOH, R^1 znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači jednostuki ili dvostruki
vez

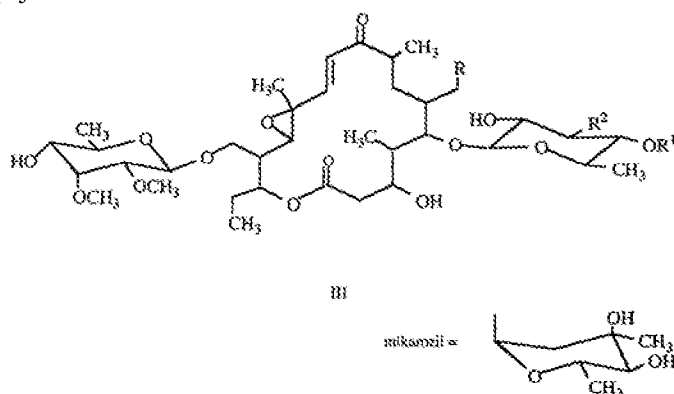
5

i spojevi formule II



gdje R znači H ili mikarozil,

10 mogu prirediti tako, da se spoj formule III



15

A/ gdje R znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znači H ili mikarozil, a R^2 znači $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ili $\text{N}-\text{O}(\text{CH}_3)_2$, kad R^1 znači H; podvrgne reakciji hidrogenacije u organskom otapalu, prvenstveno nižem C_1 - C_3 alifatskom alkoholu, uz 2-5% w/w paladija na ugljenu kod pritiska vodika 0.2-0.5 MPa na sobnoj temperaturi u toku 5-8 sati, a zatim prema izboru spoj
formule I, gdje R znači O, R^1 znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači jednostuki vez, podvrgne
reakciji oksimiranja sa 3-6 ekvivalenta hidroksilamin hidroklorida u piridinu ili nižem alkoholu uz dodatak baze kao
stoje piridin (ili Na_2CO_3), u struji dušika na sobnoj ili temperaturi refluksa u trajanju 3-7-sati, a zatim prema izboru
hidrolizi acetalne skupine u smjesi acetonitrila i 0.2 N HCl (1:1) ili smjesi acetonitrila i 1%-tne trifluoroctene kiseline u
vodi (1:2) na sobnoj temperaturi u toku 2 sata.

20

B/ gdje R znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znači H ili mikarozil, a R^2 znači $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ podvrgne reakciji oksimiranja na gore opisan način, a dobiveni produkti: spoj formule I, gdje R znači NOH, R^1 znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači dvostruki vez i spoj formule II, gdje R znači H ili mikarozil, odvoje kromatografijom na stupcu silikagela i

zatim po izboru hidrolizi acetalne skupine na opisan način. Prema ovom izumu novi spojevi izoliraju se uobičajenim postupcima ekstrakcije iz vodenih baznih otopina halogeniranim ugljikovodicima kao što su tetraklorugljik, kloroform ili metilen klorid i uparavanjem do suhog ostatka.

- 5 Po potrebi separacija produkata reakcije, ili čišćenje produkata za potrebe spektralnih analiza, provodi se na stupcu silikagela (Silicagel 60 Merck Co. 230-400 mesh/ASTH, odnosno 60-230 mesh/ASTH) u sistemu otapala: metilen klorid-metanol-amonijev hidroksid: A (90:9:1.5); ili B (90:9:0.5).

Identifikacija novih spojeva provedena je UV i NMR spektroskopijom.

- 10 Novi spojevi pokazuju antibakterijsko djelovanje a mogu poslužiti kao međuprodukti za pripremu novih derivata tilozina.

Izum je ilustriran slijedećim primjerima, koji međutim ni u čemu ne ograničavaju širinu izuma.

15

Primjer 1

10,11-Dihidro-12,13-epoksi tilozin 20-dimetilacetal (1)

- 20 12,13-Epoksi-tilozin 20-dimetilacetal (2.4g, 2.4 mmola) otopi se u 240 ml etanola, doda se 10%-tni Pd/C (0.72g) i hidrira se 8 sati na sobnoj temperaturi kod pritiska vodika 0.2 MPa. Po završetku reakcije katalizator se odvoji filtriranjem, etanol upari kod sniženog pritiska do suhog produkta, koji se kromatografira na stupcu silikagela Dobiveno: 1.25g(52%) Rf(A)065.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃) ppm 5.10(1H,d,1"), 4.58 (1H,d,11"), 4.24(1H,d,1'), 3.64(3H,s,3"OMe),
3.51 (3H,s,2"OMe), 3.39 (3H,s,20-OMe), 3.24 (3H,s,20-OMe),
2.52 (6H,s,NMe₂), 1.34 (3H,s,12-CH₃)
¹³C-NMR (CDCl₃) ppm 212.31 (s,C-9), 170.48 (s,C-1), 103.27 (d,C-1'), 102.94 (d,C-20), 99.36 (d,C-1"),
96.54 (d,C-1"), 60.66 (kv,3"OMe), 59.28 (s,C-12), 58.30 (kv,2"OMe), 58.27 (d,C-
30 13), 53.21 (kv,20-OMe), 50.43 (kv, 20-OMe), 33.87 (t,C-10), 28.95 (t,C-11), 18.36 (kv,C-22).

Primjer 2

- 35 **10,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozin (2)**

12,13-Epoksi-tilozin (2g, 2.1 mmol) otopi se u 200 ml etanola, doda se 10% Pd/C (0.4g) i hidrira 7 sati kod pritiska vodika 0.4 MPa na sobnoj temperaturi. Produkt se izolira na način opisan u primjeru 1. Dobiveno: 0.92 g (46%) Rf (A) 0.54.

- 40 ¹H-NMR(CDCl₃) ppm 9.67 (1H,s,CHO), 5.09 (1H,d,1"), 4.58 (1H,d,1"), 4.25 (1H,d,1'),
3.65 (3H,s,3"OMe), 3.50 (3H,s,2"OMe), 2.51 (6H,s,NMe₂),
1.23(3H,s,12-CH₃).
¹³C-NMR(CDCl₃) ppm 212.33 (s,C-9), 202.86 (d,C-20), 170.46 (s,C-1), 103.25 (d,C-1'), 99.36 (d,C-1"),
45 96.74 (d,C-1"), 60.66 (kv,3"OMe), 59.29 (s,C-12), 58.37 (kv,2"OMe;d,C-13),
33.87 (t,C-10), 28.95 (t,C-11), 18.36(kv,C-22).

Primjer 3

- 50 **10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikoizin 20-dimetilacetal (3)**

Postupak A

- 55 12,13-Epoksi-desmikoizin N-oksidi 20-dimetilacetal (2.5g, 2.9mmola) otopi se u 250 ml etanola , doda se 1.25 g 10%-tnog Pd/C i hidrira 7 sati na sobnoj temperaturi kod 0.5 MPa pritiska vodika. Izolira se na način opisan u primjeru 1. Dobiveno: 1.27g (52%) Rf (A) 0.57.

¹ H-NMR(CDCl ₃) ppm	4.56 (1H,d,1''), 4.25 (1H,d,1'), 3.64 (3H,s,3'''OMe), 3.51 (3H,s,2'''OMe), 3.38 (3H,s,20-OMe), 3.22 (3H,s,20-OMe), 2.52 (6H,s,NMe ₂), 1.33 (3H,s,12-CH ₃).
¹³ C-NMR (CDCl ₃) ppm	212.31 (s,C-9), 170.25 (s,C-1), 103.23 (d,C-1'). 102.80 (d,C-20), 99.34 (d,C-1''), 60.45 (kv,3'''OMe), 59.27 (s,C-12), 58.28 (kv,2'''OMe), 58.23 (d,C-13), 53.25 (kv,20-OMe), 50.45 (kv, 20-OMe), 33.88 (t,C-10). 28.99 (t,C-11), 18.38 (kv,C-22).

Postupak B

- 10 12,13-Epoksi-desmikozin dimetilacetal (3g, 3.6 mmola) otopi se u 250 ml etanola, doda se 0.6 g 10%-tnog Pd/C i hidrira 8 sati na sobnoj temperaturi kod 0.5 MPa pritiska vodika. Izolacijom na način opisan u primjeru 1. dobije produkt identičan produktu dobivenom prema postupku A.

Primjer 410,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikozin (4)

12,13-Epoksi-desmikozin (2.4g, 3mmola) otopi se u 100 ml etanola, doda se 0.72 g 10%-tnog Pd/C i hidrira 8 sati na sobnoj temperaturi i 0.3 MPa pritiska vodika. Izolacija se provodi na način opisan u primjeru 1. Dobiveno: 1.3g(54%), Rf(A) 0.45.

¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm	9.65 (1H,s,CHO), 4.55 (1H,d,1''), 4.24 (1H,d,1'), 3.64 (3H,s,3'''OMe), 3.51 (3H,s,2'''OMe), 2.51 (6H,s,NMe ₂), 1.34 (3H,s,12-CH ₃)
¹³ C-NMR(CDCl ₃) ppm	212.30 (s,C-9), 202.36 (d,C-20), 170.27 (s,C-1), 103.29 (d,C-1'), 99.34 (d,C-1''), 60.47 (kv,3'''OMe), 59.28 (s,C-12), 58.27 (kv, 2'''OMe; d,C-13), 33.89 (t,C-10), 28.97 (t,C-11), 18.37 (kv,C-22).

Primjer 510,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozinoksim 20-dimetilacetal (5)

Spoj 1 (3 g, 3mmola) otopi se u 39 ml piridina, doda se hidroksilamin hidroklorid (1.25g, 18 mmola) i miješa na sobnoj temperaturi u struji dušika 7 sati. Reakciona otopina razrijedi se sa 150 ml vode, dodatkom 10%-tne NaOH zaluži na pH 9 i upari na trećinu volumena kod sniženog pritiska. Provede se ekstrakcija kloroformom (2x60 ml na pH 6, 2x 60 ml na pH 9.5). Sjedinjeni ekstrakti pH 9.5 peru se zasićenom otopinom NaHCO₃, suše (K₂CO₃) i upare do suhog ostatka. Dobiveno: 1.83 g (61.3%), Rf(A) 0.45.

¹ H-NMR (DMSO) ppm	10.23 (1H,s,9-NOH,) briše se izmučkanjem sa D2O; 4.99 (1H,d,1''), 4.45 (1H,d,1''), 4.22 (1H,d,1'), 3.49 (3H,s,3'''OMe), 3.45 (2'''OMe), 3.23 (3H,s,20-OMe), 3.14 (3H,s,20-OMe), 2.46 (6H,s,NMe ₂), 1.25 (3H,s,12-CH ₃).
¹³ C-NMR(CDCl ₃) ppm	173.19 (s,C-1), 161.69 (s,C-9), 104.17 (d,C-1'), 102.06 (d,C-20), 100.64 (d,C-1''), 96.65 (d,C-1''), 62.30 (s,C-12), 61.69 (d,C-13), 61.43 (kv,3'''OMe) 59.09 (kv,2'''OMe), 16.32 (kv,C-22).

Primjer 610,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikožinoksim 20-dimetilacetal (6)

Spoj 3 (2g, 2.4 mmola) otopi se u 20 ml metanola, doda se 0.64 g Na₂CO₃ i hidroksilamin hidroklorid (0.84g, 12.3 mmola), te miješa u struji dušika na temperaturi refluksa 3 sata. Reakciona otopina ulije se u 60 ml vode i izolira pH gradient ekstrakcijom na način opisan u primjeru 5. Dobiveno: 1.1 g (54%); Rf(A) 0.33.

¹ H-NMR (DMSO) ppm	10.22 (1H,s,9-NOH), briše se izmučkanjem sa D2O; 4.43 (1H,d,1''), 4.19 (1H,d,1'), 3.47 (3H,s,3'''OMe), 3.43 (3H,s,2'''OMe), 3.21 (3H,s,20-OMe), 3.12 (3H,s,20-OMe), 2.42 (6H,s,NMe ₂), 1.24 (3H,s,12-CH ₃).
¹³ C-NMR (CDCl ₃) ppm	172.98 (s,C-1), 161.62 (s,C-9), 103.98 (d,C-1'), 102.05 (d,C-20), 100.51 (d,C-1''), 62.27 (s,C-12), 61.73 (d,C-13), 61.42 (kv,3'''OMe), 59.09 (kv, 2'''OMe), 16.30 (kv,C-22).

Primjer 710,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozinoksim (7)10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikoizinoksim (8)

5

Spoj 5 (2 g, 2mmola) otopi se u smjesi 20 ml acetonitrila i 20 ml 0.2 N HCl, te mijesa na sobnoj temperaturi 2 sata. Reakcijska otopina razrijedi se dodatkom 20 ml vode, zaluži do pH 9 dodatkom NaOH, provede ekstrakcija kloroformom (2x30 ml), suši (K₂CO₃) i upari do suhog ostatka. Sirovi produkt kromatografira se na stupcu silikagela. Dobiveno: 0.64 g (34%) spoja 7; Rf (B) 0.30.

10

¹H-NMR (DMSO) ppm 10.23 (1H,s,9-NOH) nestaje izmučkanjem sa D2O;
9.67(1H,s,CHO), 4.95 (1H,d,1"), 4.45 (1H,d,1"), 4.21 (1H,d,1'),
3.49(3H,s,3"OMe), 3.45(3H,s,2"OMe), 2.47 (6H,s,NMe₂), 1.25(3H,s,12-CH₃).
¹³C-NMR (CDCl₃) ppm 203.11 (d,C-20), 173.18(s,C-1), 161.65 (s,C-9), 104.15 (d,C-1'), 100.62 (d,C-1"),
15 96.63 (d,C-1"), 62.30 (s,C-12), 61.76 (d,C-13), 61.42 (kv,3"OMe), 59.25
(kv,2"OMe), 16.46 (kv,C-22).
i 0.35g (23%) spoja 8; Rf (B) 0.22

20

¹H-NMR (DMSO) ppm 10.21 (1H,s,9-NOH) nestaje izmučkanjem sa D2O;
9.68 (1H,s,CHO), 4.43 (1H,d,1"), 4.18 (1H,d,1'), 3.46 (3H,s,3"OMe), 3.43
(3H,s,2"OMe), 2.45 (6H,s,NMe₂), 1.22 (3H,s,12-CH₃).
¹³C-NMR (CDCl₃) ppm 202.98 (d,C-20), 172.97 (s,C-1), 161.63 (s,C-9), 103.98 (d,C-1'),
100.33 (d,C-1"), 62.29 (s,C-12), 61.73 (d,C-13), 61.40 (kv,3"OMe), 59.23
(kv,2"OMe), 16.45 (kv,C-22).

25

Primjer 810,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikoizin oksim (8)

30

Spoj 6 (1.3 g, 1.5 mmola) otopi se u smjesi 13 ml acetonitrila i 26 ml 1%-tne trifluoroctene kiseline u vodi, te miješa na sobnoj temperaturi 2 sata. Izolacija produkta provodi se na način opisan u primjeru 7. Dobiveno: Ig (81%) spoja istih spektralnih karakteristika kao i spoj 8 u primjeru 7.

Primjer 9

35

12,13-Epoksi-desmikoizin oksim 20-dimetilacetal (9)9-Hidroksi-10,11-dihidro-12,13-epoksi-9,11-(epoksiimino)-desmikoizin20-dimetiacetal (10)

40

12,13-Epoksi-desmikoizin 20-dimetilacetal (2g, 2.4 mmola) otopi se u 16 ml piridina, doda se hidroksilamin hidroklorid (1.0 g, 14.4 mmola) i miješa na sobnoj temperaturi u struji dušika 4 sata. U reakcionu otopinu doda se 160 ml vode, dodatkom 10%-tne NaOH zaluži na pH 9 i provede ekstrakcija kloroformom (2x80 ml). Sjedinjeni ekstrakti suše se i upare do suhog ostatka. Sirovi produkt (1.76 g) kromatografira se na stupcu silikagela u sistemu otapala A. Dobiveno: 0.43 g (24%) spoja 9 Rf (A) 0.38.

45

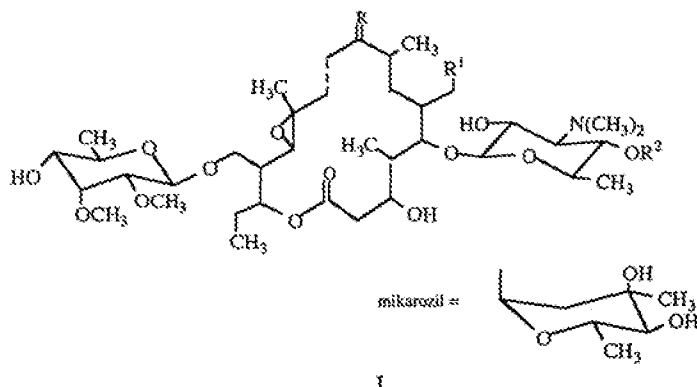
¹H-NMR (DMSO) ppm 10.42 (1H,s,9-NOH), nestaje izmučkanjem sa D2O,
6.58 (1H,d,1 1), 6.43 (1H,d,10), 4.46 (1H,d,1"), 4.23 (1H,d,1'), 3.50
(3H,s,3"OMe), 3.45 (3H,s,2"OMe), 3.23 (3H,s,20-OMe), 3.14 (3H,s,20-OMe),
2.47 (6H,s,NMe₂),
¹³C-NMR (CDCl₃), ppm 172.82 (s,C-1), 158.86 (s,C-9), 136.33 (d,C-11), 115.86 (d,C-10), 104.15 (d,C-1'),
50 102.12 (d,C-20), 100.58 (d,C-1"). 63.94 (d,C-13), 61.43 (kv,3"OMe), 59.38 (s,C-
12), 59.11 (kv,2"OMe), 14.81 (s,C-22);
i 0.83 g (47%) spoja 10, Rf (A) 0.32

55

¹H-NMR (DMSO) ppm 4.45 (1H,d,1"), 4.22 (1H,d,1'), 3.49 (3H,s,3"OMe), 3.45
(3H,s,2"OMe), 3.23 (3H,s,20-OMe), 3.14 (3H,s,20-OMe),
2.46 (6H,s,NMe₂),
¹³C-NMR (CDCl₃) ppm 170.04 (s,C-1), 110.23 (s,C-9), 104.08 (d,C-1'), 102.51
(d,C-20), 100.24 (d,C-1"), 63.37 (d,C-13), 61.44 (kv,3"OMe) 60.67 (s,C-12), 59.13
(kv,2"OMe), 54.34 (d,C-11), 15.24 (s,C-22).

PATENTNI ZAHTJEVI

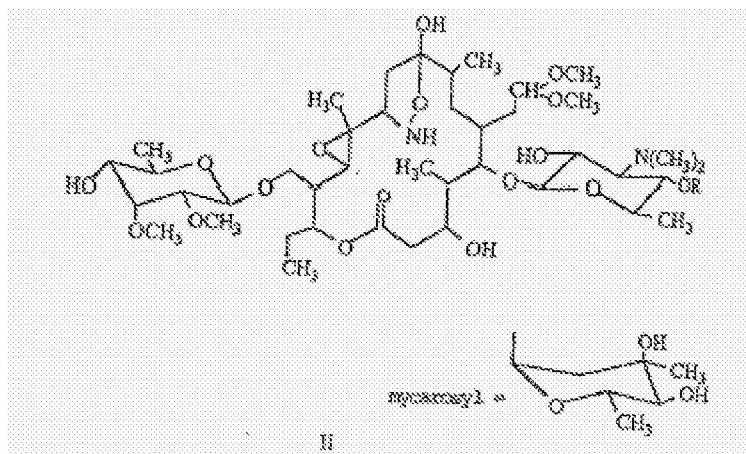
- 5 1. Derivati 12,13-epoksi-tilozina formule I



naznačeni time, gdje R znači O R¹ znači CHO ili CH(OCH₃)₂, R² znači H ili mikarozil, a - - - - linija znači jednostruki vez;

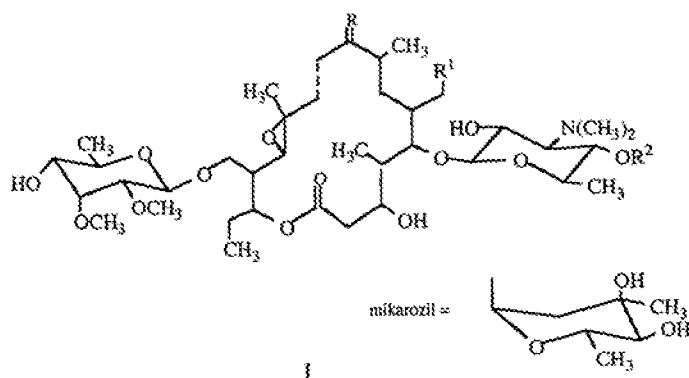
- 10 gdje R znači NOH, R¹ znači CHO ili CH(OCH₃)₂, R² znači H ili mikarozil, a - - - - linija znači jednostruki ili dvostruki vez;

i spojevi formule II



gdje R znači H ili mikarozil.

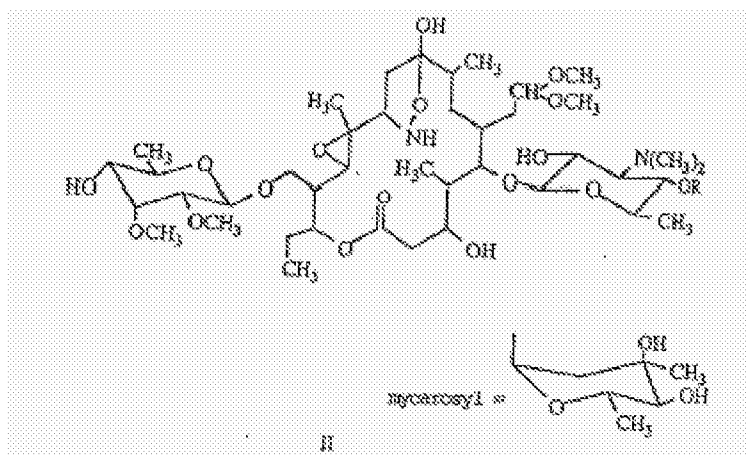
- 15 2. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozin 20-dimetilacetal.
 3. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozin.
 4. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikozin 20-dimetilacetal.
 5. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikozin.
 6. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-tilozinoksim 20-dimetilacetal.
 20 7. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikozinoksim 20-dimetilacetal.
 8. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-dihidro-12,13-epoksi-tilozinoksim.
 9. Spoj, **naznačen time**, da je 10,11-Dihidro-12,13-epoksi-desmikozinoksim.
 10. Spoj, **naznačen time**, da je 12,13-Epoksi-tilozinoksim 20-dimetilacetal.
 11. Spoj, **naznačen time**, da je 12,13-Epoksi-desmikozinoksim 20-dimetilacetal.
 25 12. Spoj, **naznačen time**, da je 12,13-Epoksi-tilozinoksim.
 13. Spoj, **naznačen time**, da je 12,13-Epoksi-desmikozinoksim.
 14. Spoj, **naznačen time**, da je 9-Hidroksi-10,11-dihidro-12,13-epoksi-9,11-(epoksiimino)-tilozin 20-dimetilacetal.
 15. Spoj, **naznačen time**, da je 9-Hidroksi-10,11-dihidro-12,13-epoksi-9,11-(epoksiimino)-desmikozin 20-dimetilacetal.
 30 16. Postupak za pripravu derivata 12,13-epoksi-tilozina formule I



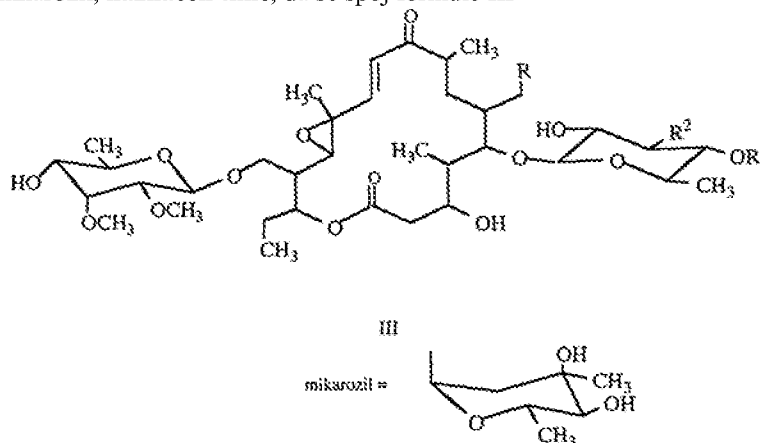
gdje R znači O, R^1 znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a linija - - - znači jednostruki vez;

gdje R znači NOH, R^1 znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači jednostuki ili dvostruki vez

i spojeva formule II



gdje R znači H ili mikarozil, **naznačen time**, da se spoj formule III



A/ gdje R znači CHO ili $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znači H ili mikarozil, R^2 znači $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ili $\text{N}-\text{O}(\text{CH}_3)_2$, kad R^1 znači H; podvrgne reakciji hydrogenacije u organskom otapalu, prvenstveno u nižem $\text{C}_1\text{-C}_3$ alifatskom alkoholu, uz 2-5 % w/w paladija na ugljenu i 0.2-0.5 MPa vodika na sobnoj temperaturi u toku 5-8 sati;

a zatim po izboru dobiveni spoj formule I, gdje R znači O, R^1 znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači jednostruki vez, podvrgne reakciji oksimiranja sa 3-6 ekvivalenta hidroksilamin hidroklorida u piridinu, ili nižem alkoholu uz dodatak baze kao što je piridin (ili Na_2CO_3) u struji dušika, na sobnoj ili temperaturi refluksa u toku 3-7 sati, a zatim po izboru hidrolizi acetalne skupine;

B/ gdje R znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znači H ili mikarozil, a R^2 znači $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ podvrgne reakciji oksimiranja na opisan način, a dobiveni produkt:

spoj formule I, gdje R znači NOH, R^1 znači $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^2 znači H ili mikarozil, a - - - linija znači dvostruki vez i spoj formule II, gdje R znači H ili mikarozil, odvoje kromatografijom na stupcu silikagela, a zatim po izboru hidrolizi acetalne skupine.

17. Postupak prema zahtjevu 16, **naznačen time**, da se hidroliza provodi u smjesi acetonitrila i 0.2 N HCl (1:1), ili acetonitrila i 1%-tne vodene otopine trifluoroctene kiseline (1:2), na sobnoj temperaturi u toku 2 sata.

5 **SAŽETAK**

Izum se odnosi na derivate 12,13-epoksi-tilozina, nove polusintetske antibiotike iz reda tilozina i na postupke za pripravu istih. Prema ovom izumu hidrogenacijom i zatim oksimiranjem derivata 12,13-epoksi-tilozina dobiveni su 10,11-dihidro-12,13-epoksi, odnosno 10,11-dihidro-12,13-epoksi oksimi derivata tilozina.

10

Direktnim oksimiranjem derivata 12,13-epoksi-tilozina dobiveni su 12,13-epoksi oksimi derivata tilozina.