

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4362

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/990192**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.04.2002**
(Věstník č. 4/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/HR00/00018**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/77016**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 17/08

(71) Přihlašovatel:

**PLIVA, FARMACEUTSKA INDUSTRIJA,
DIONIČKO DRUŠTVO, Zagreb, HR;**

(72) Původce:

Lopotar Nevenka, Zagreb, CH;
Narandja Amalija, Zagreb, CH;
Mutak Stjepan, Zabreb, CH;

(74) Zástupce:

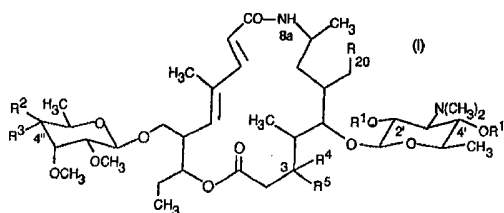
**PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny a
způsob jejich výroby**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, CH(OCH₃)₂ nebo CH₂N[CH₂(C₆H₅)₂], R¹ znamená atom vodíku nebo acyl s 1 až 3 atomy uhlíku, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku nebo acyl s 1 až 3 atomy uhlíku, R³ znamená atom vodíku nebo R² a R³ společně znamenají skupinu =O, R⁴ znamená hydroxyl a R⁵ znamená atom vodíku nebo R⁴ a R⁵ společně znamenají skupinu =O. Sloučeniny vykazují antibakteriální účinek a mohou se používat také jako meziprodukty pro výrobu nových 17-členných azalidových antibiotik.



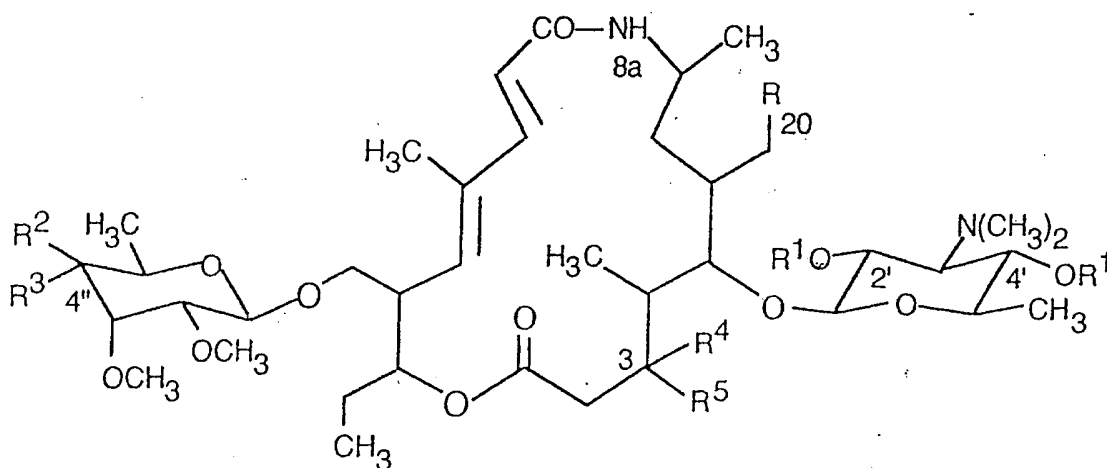
CZ 2001 - 4362 A3

antibiotického 4'-demykarosyl-tylosinu (R. L. Hamill: *Antibiotics and Chemotherapy* **1961**, 11, 328; A. Narandja a spol.: evropský patent č. 0 287 082 a N. Lopotar a spol.: evropský patent č. 0 410 433). Reduktivní aminací C-20 aldehydové skupiny v přítomnosti kyseliny mravenčí (Wallachova reakce, J. March "*Advanced Organic Chemistry*", třetí vydání 6-15, strana 799, Wiley, New York **1985**) byl připraven 4'-demykarosyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (N. Lopotar, HR patentová přihláška P940962A, 30. 11. 1994).

V oblasti techniky nebyly dosud popsány acylové estery s 1 až 3 atomy uhlíku 4'-demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosinu a 4'-demykarosyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosinu stejně jako 4"-deoxy-4"-oxo- a 3-deoxy-3-oxo-deriváty 4'-demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosinu a 4'-demykarosyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosinu, jejich acylové estery s 1 až 3 atomy uhlíku a způsob jejich výroby.

Podstata vynálezu

Podle předloženého vynálezu se deriváty 4'-demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosinu obecného vzorce I



(I),

v němž

R znamená skupinu CHO, CH(OCH₃)₂ nebo CH₂N[CH₂(C₆H₅)]₂,

R¹ znamená atom vodíku nebo acyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

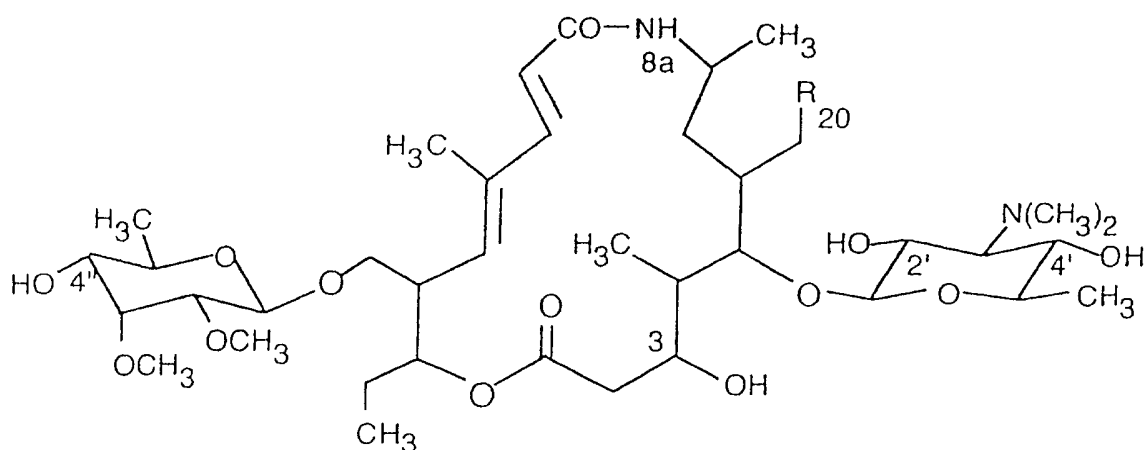
R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku nebo acyl s 1 až 3 atomy uhlíku,

R³ znamená atom vodíku nebo R² a R³ společně znamenají skupinu =O,

R⁴ znamená hydroxyl a

R⁵ znamená atom vodíku nebo R⁴ a R⁵ společně znamenají skupinu =O,

mohou vyrábět tak, že 20-dimethylacetát 4'-demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosinu obecného vzorce IIa a 4'-demykarosyl-20-deoxo-20dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin obecného vzorce IIb



IIa, R = CH(OCH₃)₂

IIb, R = CH₂N[CH₂(C₆H₅)]₂

se podrobí

a) O-acylaci anhydridy karboxylových kyselin s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou anhydridem kyseliny octové, v methylenchloridu během 15 minut až 1 hodiny za teploty místnosti a získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH(OCH₃)₂ nebo CH₂N[CH₂(C₆H₅)]₂, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí

A1) O-acylaci anhydridy karboxylových kyselin s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou anhydridem kyseliny octové, v methylenchloridu v přítomnosti organické báze, s výhodou triethylaminu a 4-dimethylaminopyridinu jako katalyzátoru během 30 hodin za teploty místnosti a získané sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí

B) oxidaci hydrochloridem N-(3-dimethylamino-propyl)-N'-ethyl-karbodiimidu v přítomnosti dimethylsulfoxidu a trifluoroacetátu pyridinu jako katalyzátoru v inertním rozpouštědle, s výhodou methylenchloridu, během 2 až 6 hodin za teploty od 10 °C do teploty místnosti a získané sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 znamená atom vodíku a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu =O,

se popřípadě podrobí

C) methanolýze za teploty místnosti po dobu 2 dnů a získané sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu =O,

se popřípadě podrobí

C1) alkalické methanolýze ve směsi methanolu a 25% amoniaku (4:1) za teploty od 5 °C do teploty místnosti během 20 až 60 hodin, takže se získají sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu =O,

nebo se sloučenina získaná podle způsobu ad C1) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=\text{O}$,

popřípadě podrobí

D) hydrolyze acetátu ve směsi acetonitrilu a 0,1N kyseliny chlorovodíkové (1:1) po dobu 2 hodin za teploty místnosti, takže se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=\text{O}$,

nebo sloučeniny získané podle způsobu ad A) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí oxidaci způsobem popsaným v ad B) a získané sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=\text{O}$, R^4 znamená hydroxyl a R^5 znamená atom vodíku,

se popřípadě podrobí methanolýze způsobem popsaným v ad C), takže se získají sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ nebo $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=\text{O}$ a R^4 znamená hydroxyl,

nebo sloučenina získaná podle způsobu ad B) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=\text{O}$, R^4 znamená hydroxyl a R^5 znamená atom vodíku,

se popřípadě podrobí hydrolýze acetátu podobným způsobem, jako je popsáno v ad D), a získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² a R³ společně znamenají skupinu =O, R⁴ znamená hydroxyl a R⁵ znamená atom vodíku,

se popřípadě podrobí methanolýze způsobem popsaným v ad C), takže se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R² a R³ společně znamenají skupinu =O a R⁴ znamená hydroxyl,

nebo se sloučenina získaná podle způsobu ad A) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH(OCH₃)₂, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl,

popřípadě podrobí hydrolýze acetátu způsobem popsaným v ad D), takže se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl,

nebo sloučeniny získané podle způsobu ad A1) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH(OCH₃)₂ nebo CH₂N[CH₂(C₆H₅)]₂, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená skupinu COCH₃, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí methanolýze způsobem popsaným v ad C), takže se získají sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CH(OCH₃)₂ nebo CH₂N[CH₂(C₆H₅)]₂, R¹, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená skupinu COCH₃, a R⁴ znamená hydroxyl,

nebo sloučenina získaná podle způsobu ad A1) obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí hydrolýze acetátu způsobem popsaným v ad D) a získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl,

se popřípadě podrobí methanolýze způsobem popsaným v ad C), takže se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu CHO, R^1 , R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , a R^4 znamená hydroxyl.

Podle předloženého vynálezu se nové sloučeniny izolují konvenčním způsobem extrakce z vodných roztoků halogenovaných uhlovodíků, jako je methylenchlorid nebo chloroform, a odpařením organického rozpouštědla na suchý zbytek. Popřípadě dělení reakčních produktů nebo čištění produktů pro spektrální analýzy se provádění bleskovou chromatografií na koloně silikagelu (Merck & Co., silikagel 60, velikost 0,063 až 0,037 mm) v rozpouštědlovém systému: CH_2Cl_2 - CH_3OH -konc. NH_4OH (90:9:1,5, systém A), CH_2Cl_2 - CH_3OH (90:9, systém B) nebo CHCl_3 - CH_3COCH_3 (7:3, systém C).

Struktura nových sloučenin byla potvrzena spektrometrickými způsoby a hmotnostní analýzou.

Nové sloučeniny vykazovaly antibakteriální účinek a mohou se používat také jako meziprodukty pro výrobu nových 17-členných azalidových antibiotik.

Tento vynález je ilustrován, a v žádném případě není omezen, následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosinu (1)

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosinu (5,0 g, 6,02 mmolu) se rozpustí v suchém methylenchloridu (50 ml). Přidá se anhydrid kyseliny octové (2,0 ml) a směs se míchá 15 minut za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do směsi vody s ledem (500 ml) a extrahuje se dvakrát methylenchloridem při pH 8,5. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem NaHCO₃ a vodou, vysuší se (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se tak produkt (1, 5,38 g, 97,8 % hmotn.), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,44, R_f (C): 0,22. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1657, 1620, 1544, 1455, 1375, 1229, 1170 a 1063. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,16 (H-11), 5,69 (H-10), 5,66 (H-13), 4,96 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2'), 4,76 (H-4'), 4,63 (H-20), 4,58 (H-1''), 4,33 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,61 (3''-OCH₃), 3,47 (2''-OCH₃), 3,56 (2 x 20-OCH₃), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,74 (H-22), 1,17 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 179,1 (C-1), 169,8, 169,4 (2 x COCH₃), 166,2 (9-CONH), 144,7 (C-11), 138,2 (C-13), 134,9 (C-12), 119,2 (C-10), 103,5 (C-20), 102,0 (C-1'), 100,9 (C-1''), 72,5 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,4 (2''-OCH₃), 50,4 (2 x 20-OCH₃), 42,7 (C-8), 42,5 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,5 (C-2), 34,3 (C-19), 21,8, 20,9 (2 x COCH₃), 21,9 (C-21), 12,6 (C-22), 8,3 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 917.

Příklad 2

4'-Demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin
(2)

4'-Demykarosyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (2,8 g, 2,90 mmolu) se rozpustí v suchém methylenchloridu (30 ml). Přidá se anhydrid kyseliny octové (1,3 ml, 13,76 mmolu) a směs se míchá 15 minut za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do směsi vody s ledem (300 ml) a extrahuje se dvakrát methylenchloridem při pH 6,5. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem NaHCO₃ a vodou, vysuší se (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se tak produkt (2, 3,02 g, 98,9 % hmotn.), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,38, R_f (C): 0,23. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1651, 1633, 1548, 1454, 1374, 1231, 1169 a 1059. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 7,10 (H-11), 5,70 (H-13), 5,65 (H-10), 4,89 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,84 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,60 (H-1''), 4,15 (H-1'), 3,62 (3''-OCH₃), 3,61 (20-N-CH₂-fenyl), 3,58 (20-CH₂-fenyl), 3,51 (2''-OCH₃), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,06 (COCH₃), 2,00 (COCH₃), 1,72 (H-22), 1,12 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 173,4 (C-1), 169,9, 169,5 (2 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,8 (C-11), 137,9 (C-13), 135,2 (C-12), 119,3 (C-10), 102,3 (C-1'), 101,0 (C-1''), 72,5 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,4 (C-2''), 66,0 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,5 (2''-OCH₃), 52,2 (C-20), 42,9 (C-8), 42,4 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 38,7 (C-2), 29,4 (C-19), 21,8 (C-21), 21,1, 21,0 (2 x COCH₃), 12,7 (C-22), 8,4 (C-18), 20-N(CH₂C₆H₅)₂, 139,8, 129,1, 128,0, 126,6, 57,9. Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1052.

Příklad 3

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-2',4',4''-tri-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosinu (3)

Sloučenina 1 (4,0 g, 4,37 mmolu) se rozpustí v suchém methylenchloridu (100 ml). Přidá se triethylamin (7,0 ml), 4-dimethylaminopyridin (0,12 g) a anhydrid kyseliny octové (0,42 ml, 4,45 mmolu) a potom se tato reakční směs nechá stát 26 hodin za

teploty místnosti. Isolace produktu se provede způsobem popsáním v příkladu 1. Získá se tak produkt (3, 4,08 g, 97,7 % hmotn.), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A): 0,65, R_f (C): 0,54. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1655, 1618, 1546, 1454, 1374, 1233, 1171 a 1052. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,16 (H-11), 5,69 (H-10), 5,65 (H-13), 4,89 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2'), 4,76 (H-4'), 4,64 (H-1''), 4,59 (H-20), 4,33 (H-1'), 4,18 (H-8), 3,52 (3''-OCH₃), 3,46 (2''-OCH₃), 3,36 (20-OCH₃), 3,35 (20-OCH₃), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,74 (H-22), 1,16 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 173,1 (C-1), 170,1, 169,8, 169,4 (3 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,7 (C-11), 138,0 (C-13), 134,9 (C-12), 119,2 (C-10), 103,7 (C-20), 102,1 (C-1'), 100,9 (C-1''), 74,5 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 61,3 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 53,7 (20-OCH₃), 50,6 (20-OCH₃), 42,7 (C-8), 42,6 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,5 (C-2), 34,5 (C-19), 21,9 (C-21), 21,1, 21,0, 20,7 (3 x COCH₃), 12,7 (C-22), 8,3 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 959.

Příklad 4

4'-Demykarosyl-2',4',4''-tri-O-acetyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (4)

Sloučenina 2 (2,8 g, 2,66 mmolu) se rozpustí v suchém methylenchloridu (60 ml). Přidá se triethylamin (3,7 ml), 4-dimethylaminopyridin (0,07 g) a anhydrid kyseliny octové (0,25 ml, 1,64 mmolu). Potom se tato reakční směs nechá stát 26 hodin za teploty místnosti. Isolace produktu se provede způsobem popsáním v příkladu 1. Získá se tak produkt (4, 2,7 g, 92,9 % hmotn.), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,55, R_f (C): 0,47. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1747, 1651, 1632, 1538, 1453, 1372, 1233, 1170 a 1051. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,22 až 7,41 (fenyl), 7,10 (H-11), 5,70 (H-13), 5,65 (H-10), 4,91 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,86 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,66 (H-1''), 4,46 (H-4''), 4,15 (H-1'), 3,61 (2 x 20-N-CH₂-fenyl), 3,53 (3''-OCH₃), 3,50 (2''-OCH₃), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 2,06 (COCH₃), 2,00 (COCH₃), 1,72 (H-22), 1,12 (H-21), 0,78 (H-18). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 173,3 (C-1),

170,1, 169,9, 169,5 (3 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,8 (C-11), 137,9 (C-13), 135,2 (C-12), 119,3 (C-10), 102,3 (C-1'), 101,0 (C-1''), 74,6 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,4 (C-2'), 66,0 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 52,2 (C-20), 42,9 (C-8), 42,4 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 38,7 (C-2), 29,4 (C-19), 21,8 (C-21), 21,1, 21,0, 20,7 (3 x COCH₃), 12,7 (C-22), 8,4 (C-18), 2-N(CH₂C₆H₅), 139,8, 129,1, 128,0, 126,6, 57,9. Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1094.

Příklad 5

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-4''-deoxy-4''-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (5)

Roztok trifluoracetátu pyridinu (1,0 g, 5,24 mmolu) v methylenchloridu (10 ml) se přikape při 15 °C k roztoku sloučeniny 1 (1,0 g, 1,09 mmolu), hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (1,0 g, 5,22 mmolu) a dimethylsulfoxidu (1,0 ml, 14,10 mmolu) v methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti, potom se nalije do vody (150 ml) a po oddělení organické vrstvy se ještě dvakrát extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem NaHCO₃ a vodou, vysuší se (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří na suchý odparek. Získá se tak surový produkt (0,95 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem B. Získá se tak produkt (5, 0,45 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,52. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1657, 1620, 1542, 1455, 1375, 1230, 1172 a 1060. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,16 (H-11), 5,71 (H-10), 5,64 (H-13), 4,97 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2''), 4,76 (H-4'), 4,60 (H-20), 4,63 (H-1''), 4,33 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,98 (H-5''), 3,78 (H-3''), 3,58 (3''-OCH₃), 3,52 (2''-OCH₃), 3,36 (20-OCH₃), 3,35 (20-OCH₃), 3,30 (H-2''), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,76 (H-22), 1,34 (H-6''), 1,17 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 202,4 (C-4''), 173,1 (C-1), 169,9, 169,5 (2 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,6 (C-11), 137,6 (C-13), 135,3 (C-12), 119,5 (C-10), 103,6 (C-20), 103,1 (C-1''), 102,1 (C-1'), 85,3 (C-3''), 84,2 (C-2''), 73,3 (C-5''), 71,3 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 60,2 (3''-OCH₃), 59,1 (2''-OCH₃), 53,7

(20-OCH₃), 50,5 (20-OCH₃), 42,7 (C-8), 42,6 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,7 (C-2), 34,4 (C-19), 21,9 (C-21), 21,1, 21,0 (2 x COCH₃), 14,0 (C-6"), 12,7 (C-22), 8,34 (C-18).
Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 915.

Příklad 6

4'-Demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-4"-deoxy-4"-oxo-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (6)

Roztok trifluoracetátu pyridinu (0,6 g, 3,11 mmolu) v methylenchloridu (6 ml) se přikape při 15 °C k roztoku sloučeniny 2 (0,6 g, 0,57 mmolu), hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (0,6 g, 3,14 mmolu) a dimethylsulfoxidu (0,45 ml, 6,35 mmolu) v methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti. Isolace produktu se provede stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 5. Získá se tak surový produkt (0,54 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem B. Získá se tak produkt (6, 0,28 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B) 0,48, R_f (C) 0,33. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1747, 1651, 1633, 1548, 1454, 1372, 1231 a 1058. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 7,12 (H-11), 5,70 (H-13), 5,65 (H-10), 4,94 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,82 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,65 (H-1"), 4,11 (H-1'), 3,98 (H-5"), 3,78 (H-3"), 3,62 (20-N-CH₂-fenyl), 3,58 (20-CH₂-fenyl), 3,55 (3"-OCH₃), 3,49 (2"-OCH₃), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,06 (COCH₃), 2,00 (COCH₃), 1,74 (H-22), 1,36 (H-6"), 1,12 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 202,4 (C-4"), 173,4 (C-1), 169,8, 169,3 (2 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,6 (C-11), 137,0 (C-13), 135,6 (C-12), 119,6 (C-10), 103,0 (C-1"), 102,2 (C-1'), 85,3 (C-3"), 84,8 (C-2"), 73,3 (C-5"), 71,4 (C-4'), 70,4 (C-2'), 65,9 (C-3), 60,3 (3"-OCH₃), 59,1 (2"-OCH₃), 52,2 (C-20), 42,9 (C-8), 42,4 (C-4), 40,9 (3'-N(CH₃)₂), 38,7 (C-2), 29,4 (C-19), 21,8 (C-21), 21,1, 21,0 (2 x COCH₃), 14,0 (C-6"), 12,8 (C-22), 8,4 (C-18), 20-N(CH₂C₆H₅)₂ 139,6, 129,9, 128,0, 126,6 a 57,8.
Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1050.

Příklad 7

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-2',4',4''-tri-O-acetyl-3-deoxy-3-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (7)

Roztok trifluoracetátu pyridinu (3,0 g, 15,72 mmolu) v methylenchloridu (30 ml) se přikape při 15 °C k roztoku sloučeniny 3 (2,0 g, 2,09 mmolu), hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (3,0 g, 15,66 mmolu) a dimethylsulfoxidu (2,9 ml, 40,89 mmolu) v methylenchloridu (50 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Isolace produktu se provede způsobem popsaným v příkladu 5. Získá se tak surový produkt (1,95 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem C. Získá se produkt (7, 1,3 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (C) 0,58. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1655, 1618, 1546, 1454, 1374, 1233, 1171 a 1052. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 6,90 (H-11), 5,76 (H-10), 5,43 (H-13), 4,96 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2'), 4,79 (H-4'), 4,66 (H-1''), 4,40 (H-1'), 4,18 (H-8), 3,55, 3,32 (H-2), 3,52 (3''-OCH₃), 3,49 (2''-OCH₃), 3,30 (20-OCH₃), 3,29 (20-OCH₃), 2,34 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 2,06 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,75 (H-22), 1,10 (H-21), 1,07 (H-18). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 205,6 (C-3), 172,9 (C-1), 170,1, 169,8, 169,4 (3 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,1 (C-11), 138,0 (C-13), 134,9 (C-12), 119,6 (C-10), 103,7 (C-20), 102,1 (C-1'), 100,9 (C-1''), 74,5 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,3 (C-2''), 61,3 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 53,7 (20-OCH₃), 50,6 (20-OCH₃), 46,5 (C-2), 44,2 (C-4), 42,0 (C-8), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 34,5 (C-19), 21,9 (C-21), 21,1, 21,0, 20,7 (3 x COCH₃), 17,6 (C-18), 12,7 (C-22). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 597.

Příklad 8

4'-Demykarosyl-2',4',4''-tri-O-acetyl-3-deoxy-3-oxo-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-
-aza-8a-homotylosinu (8)

Roztok trifluoracetátu pyridinu (2,0 g, 10,36 mmolu) v methylenchloridu (10 ml) se přikape při 15 °C k roztoku sloučeniny 4 (1,0 g, 1,09 mmolu), hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (2,04 g, 10,44 mmolu) a dimethylsulfoxidu (1,6 ml, 22,56 mmolu) v methylenchloridu (20 ml). Reakční směs se míchá 6 hodin za teploty místnosti. Isolace produktu se provede stejným způsobem, jako je popsáno v příkladu 5. Získá se tak surový produkt (0,96 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem B. Získá se tak produkt (8, 0,62 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B) 0,60. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1748, 1633, 1538, 1454, 1373, 1231 a 1052. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,22 až 7,40 (fenyl), 6,89 (H-11), 5,66 (H-10), 5,49 (H-13), 4,96 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,81 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,66 (H-1''), 4,42 (H-4''), 4,15 (H-1'), 4,12 (H-8), 3,78, 3,38 (H-2), 3,51 (2 x 20-N-CH₂fenyl, 3''-OCH₃), 3,48 (2''-OCH₃), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 2,22 (H-4), 2,09 (COCH₃), 2,06 (COCH₃), 2,00 (COCH₃), 1,72 (H-22), 1,10 (H-21), 1,08 (H-18). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 206,7 (C-3), 172,7 (C-1), 170,1, 169,9, 169,5 (3 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,0 (C-11), 136,5 (C-12), 135,0 (C-13), 119,9 (C-10), 102,7 (C-1'), 100,9 (C-1''), 74,6 (C-4''), 71,3 (C-4'), 70,3 (C-2'), 61,3 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 51,7 (C-20), 47,7 (C-2), 44,5 (C-4), 42,0 (C-8), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 28,6 (C-19), 22,0 (C-21), 21,0, 20,7 (3 x COCH₃), 17,8 (C-18), 13,1 (C-22), 20-N(CH₂C₆H₂), 140,1, 128,9, 128,0, 126,4, 57,9. Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1092.

Příklad 9

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-4"-deoxy-4"-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (9)

Sloučenina 5 (0,65 g, 0,71 mmolu) se rozpustí v methanolu (20 ml) a nechá se stát 48 hodin za teploty místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá nasycený roztok NaHCO_3 a roztok se dvakrát extrahuje chloroformem. Spojené organické extrakty se promyjí vysuší (K_2CO_3) a za sníženého tlaku se odpaří na suchý odparek. Získá se tak surový produkt (0,45 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (9, 0,20 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,27. IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 1749, 1657, 1620, 1542, 1455, 1375, 1230, 1172 a 1060. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 7,16 (H-11), 5,72 (H-10), 5,67 (H-13), 4,99 (8a-NH), vyměnitelný s D_2O , 4,60 (H-20), 4,63 (H-1"), 4,33 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,98 (H-5"), 3,78 (H-3"), 3,58 (3"-OCH₃), 3,52 (2"-OCH₃), 3,46 (H-2"), 3,36, 3,35 (2 x 20-OCH₃), 3,30 (H-2"), 3,06 (H-4'), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 1,76 (H-22), 1,34 (H-6"), 1,17 (H-21). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 202,4 (C-4"), 173,1 (C-1), 166,1 (9-CONH), 144,6 (C-11), 137,6 (C-13), 135,3 (C-12), 119,5 (C-10), 103,6 (C-20), 103,0 (C-1"), 102,1 (C-1'), 85,3 (C-3"), 84,2 (C-2"), 73,3 (C-5"), 65,6 (C-3), 60,2 (3"-OCH₃), 59,1 (2"-OCH₃), 53,7 (20-OCH₃), 50,5 (20-OCH₃), 42,7 (C-8), 42,6 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,7 (C-2), 34,4 (C-19), 21,9 (C-21), 14,0 (C-6"), 12,7 (C-22), 8,3 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH^+) 831.

Příklad 10

4'-Demykarosyl-4"-deoxy-4"-oxo-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (10)

Sloučenina 6 (0,30 g, 0,73 mmolu) se rozpustí v methanolu (20 ml) a nechá se stát 30 hodin za teploty místnosti. Po přidání vody (50 ml) se produkt izoluje extrakcí chloroformem při pH 4,5 a 7,5. Spojené chloroformové extrakty se při pH 7,5 vysuší (K_2CO_3) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se produkt (0,17 g), který se vyčistí

bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (10, 0,08 g), který je homogenní podle TLC. TLC: Rf (A) 0,49. IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 1715, 1655, 1619, 1542, 1454, 1377, 1168 a 1082. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 7,12 (H-11), 5,70 (H-13), 5,65 (H-10), 4,94 (8a-NH), vyměnitelný s D_2O , 4,84 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,60 (H-1''), 4,15 (H-1'), 3,98 (H-5''), 3,78 (H-3''), 3,62 (3''-OCH₃), 3,61 (20-N-CH₂-fenyl), 3,58 (20-CH₂-fenyl), 3,51 (2''-OCH₃), 3,46 (H-2''), 3,01 (H-4''), 2,32 (3'-N(CH₃)₂), 1,72 (H-22), 1,12 (H-21). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 202,4 (C-4''), 173,4 (C-1), 166,1 (9-CONH), 144,7 (C-11), 137,1 (C-13), 135,6 (C-12), 119,7 (C-10), 104,2 (C-1'), 103,0 (C-1''), 85,4 (C-3''), 84,9 (C-2''), 73,3 (C-5''), 66,4 (C-3), 59,8 (3''-OCH₃), 58,6 (2''-OCH₃), 52,2 (C-20), 43,3 (C-8), 42,3 (C-4), 41,5 (3'-N(CH₃)₂), 38,7 (C-2), 29,4 (C-19), 22,0 (C-21), 14,0 (C-6''), 12,8 (C-22), 9,1 (C-18), 20-N(CH₂C₆H₅)₂ 139,8, 129,1, 128,0, 126,6 a 58,0. Hmotnostní spektrum (FAB, MH^+) 967.

Příklad 11

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-4''-O-acetyl-3-deoxy-3-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (11)

Sloučenina 7 (0,70 g, 0,73 mmolu) se rozpustí v methanolu (50 ml) a nechá se stát 24 hodin za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu 9. Získá se tak surový produkt (0,62 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se produkt (11, 0,40 g), který je homogenní podle TLC. TLC: Rf (A) 0,44. IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 1749, 1657, 1620, 1544, 1455, 1375, 1229, 1170 a 1063. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 6,87 (H-11), 5,77 (H-10), 5,44 (H-13), 5,18 (8a-NH), vyměnitelný s D_2O , 4,88 (H-2'), 4,64 (H-1''), 4,44 (H-4''), 4,30 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,93 (H-5''), 3,89 (H-3''), 3,53 (3''-OCH₃), 3,50, 3,26 (H-2), 3,48 (2''-OCH₃), 3,30 (20-OCH₃), 3,29 (20-OCH₃), 2,53 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 1,75 (H-22), 1,25 (H-18). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 205,4 (C-3), 172,9 (C-1), 170,1 (COCH₃), 167,4 (9-CONH), 143,4 (C-11), 136,2 (C-12), 134,6 (C-13), 120,7 (C-10), 104,2 (C-1'), 103,9 (C-20), 100,8 (C-1''), 74,5 (C-4''), 70,9

(C-2'), 70,5 (C-2'), 61,3 (3''-OCH₃), 59,0 (2''-OCH₃), 52,6 (20-OCH₃), 52,1 (20-OCH₃), 45,9 (C-2), 44,4 (C-4), 42,5 (C-8), 41,4 (3'-N(CH₃)₂), 33,8 (C-19), 22,0 (C-21), 20,7 (COCH₃), 17,5 (C-18), 12,9 (C-22). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 873.

Příklad 12

4'-Demykarosyl-4''-O-acetyl-3-deoxy-3-oxo-20-deoxy-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (12)

Sloučenina 8 (1,20 g, 10,99 mmolu) se rozpustí v methanolu (100 ml) a nechá se stát 24 hodin za teploty místnosti. Po přidání vody (100 ml) k reakčnímu roztoku se produkt izoluje extrakcí methylenchloridem při pH 6,5. Spojené organické extrakty se vysuší (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se tak surový produkt (1,0 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (12, 0,52 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,65. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1745, 1650, 1622, 1537, 1454, 1373, 1233, 1166 a 1058. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 6,90 (H-11), 5,67 (H-10), 5,52 (H-13), 4,98 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,67 (H-1''), 4,45 (H-4''), 4,17 (H-1'), 4,02 (H-8), 3,61 (20-CH₂-fenyl), 3,53 (3''-OCH₃), 3,52 (20-CH₂-fenyl), 3,50 (2''-OCH₃), 3,76, 3,32 (H-2), 2,52 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 1,73 (H-22), 1,21 (H-18), 1,08 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 205,3 (C-3), 172,5 (C-1), 170,1 (COCH₃), 167,2 (9-CONH), 143,9 (C-11), 135,9 (C-12), 135,4 (C-13), 120,0 (C-10), 103,9 (C-1'), 100,9 (C-1'), 74,6 (C-4''), 70,7 (C-4'), 70,4 (C-2'), 61,3 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 51,6 (C-20), 46,1 (C-2), 44,5 (C-4), 43,3 (C-8), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 28,8 (C-19), 22,0 (C-21), 20,7 (COCH₃), 17,8 (C-18), 12,9 (C-22), 20-N(CH₂C₆H₅) 139,9, 128,8, 128,0, 126,5, 58,0. Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1008.

Příklad 13

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-4"-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosinu (13)

Sloučenina 3 (0,5 g, 0,52 mmolu) se rozpustí v methanolu (20 ml) a nechá se stát 24 hodin za teploty místnosti. Isolace produktu se provede způsobem popsaným v příkladu 9. Získá se surový produkt (0,43 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (13, 0,32 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,32. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1739, 1656, 1616, 1541, 1455, 1376, 1237, 1170 a 1062. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,15 (H-11), 5,71 (H-10), 5,66 (H-13), 4,97 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,64 (H-1"), 4,62 (H-20), 4,44 (H-4"), 4,24 (H-1'), 4,18 (H-8), 3,53 (3"-OCH₃), 3,47 (2"-OCH₃), 3,37 (20-OCH₃), 3,36 (20-OCH₃), 2,50 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 1,75 (H-22), 1,17 (H-21). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 875.

Příklad 14

4'-Demykarosyl-4"-O-acetyl-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (14)

Sloučenina 4 (0,75 g, 0,69 mmolu) se rozpustí v methanolu (20 ml) a nechá se stát 24 hodin za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu 12. Získaný surový produkt (0,66 g) se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (14, 0,45 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,50. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1740, 1657, 1621, 1538, 1454, 1373, 1236, 1169 a 1054. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 7,10 (H-11), 5,69 (H-13), 5,65 (H-10), 4,96 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,66 (H-1"), 4,45 (H-4"), 4,14 (H-8), 4,07 (H-1'), 3,59 (20-N-CH₂-fenyl), 3,56 (20-CH₂-fenyl), 3,53 (3"-OCH₃), 3,50 (2"-OCH₃), 2,49 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 1,73 (H-22), 1,11 (H-21), 0,94 (H-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 1010.

Příklad 15

20-Dimethylacetál 4'-demykarosyl-3-deoxy-3-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (15)

Sloučenina 11 (0,40 g, 0,46 mmolu) se rozpustí ve směsi methanolu s koncentrovaným hydroxidem amonným (4:1, 50 ml) a nechá se stát 60 hodin za teploty 5 °C. Reakční roztok se odpaří na olejovitý zbytek a produkt se pak izoluje způsobem popsaným v příkladu 9. Získá se surový produkt (0,25 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (15, 0,15 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,39. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1739, 1714, 1650, 1620, 1544, 1455, 1375, 1170 a 1063. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 6,87 (H-11), 5,77 (H-10), 5,44 (H-13), 5,18 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,60 (H-20), 4,64 (H-1"), 4,33 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,93 (H-5"), 3,89 (H-3"), 3,53 (3"-OCH₃), 3,50, 3,26 (H-2), 3,48 (2"-OCH₃), 3,30 (20-OCH₃), 3,29 (20-OCH₃), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 1,75 (H-22), 1,25 (H-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 831.

Příklad 16

4'-Demykarosyl-3-deoxy-3-oxo-20-deoxo-20-dibenzylamino-8a-aza-8a-homotylosin (16)

Sloučenina 12 (0,78 g, 0,77 mmolu) se rozpustí ve směsi methanolu s koncentrovaným hydroxidem amonným (4:1, 50 ml) a nechá se stát 24 hodin za teploty místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá voda (80 ml) a extrahuje se dvakrát methylenchloridem při pH 7,5. Spojené organické extrakty se vysuší (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se produkt (0,66 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (16, 0,32 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,55. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1739, 1714, 1650, 1622, 1538, 1454, 1376, 1167 a 1082. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 7,25 až 7,41 (fenyl), 6,90 (H-11), 5,66 (H-13), 5,53 (H-10), 5,28 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,61 (H-1"), 4,16 (H-1'), 4,03 (H-8), 3,62 (20-CH₂-fenyl), 3,61

(3"-OCH₃, 20-CH₂-fenyl), 3,51 (2"-OCH₃), 3,78, 3,38 (H-2), 2,5 (3'-N(CH₃)₂), 2,38 (H-4), 1,72 (H-22), 1,21 (H-18), 1,08 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 205,3 (C-3), 172,5 (C-1), 167,2 (9-CONH), 143,9 (C-11), 135,9 (C-12), 135,6 (C-13), 120,0 (C-10), 103,9 (C-1'), 101,1 (C-1'), 72,5 (C-4"), 70,7 (C-4'), 70,4 (C-2'), 61,5 (3"-OCH₃), 59,5 (2"-OCH₃), 51,7 (C-20), 46,1 (C-2), 44,5 (C-4), 43,3 (C-8), 41,5 (3'-N(CH₃)₂), 28,8 (C-19), 22,0 (C-21), 17,8 (C-18), 12,9 (C-22), 20-N(CH₂C₆H₅)₂ 140,0, 128,8, 128,0, 126,5, 58,0. Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 967.

Příklad 17

4'-Demykarosyl-3-deoxy-3-oxo-8a-aza-8a-homotylosinu (17)

Sloučenina 15 (0,5 g, 0,60 mmolu) se rozpustí ve směsi acetonitril/0,1N HCl (1:1, 35 ml) a míchá se 2 hodiny za teploty místnosti. K reakčnímu roztoku se přidá nasycený roztok NaHCO₃ a produkt se dvakrát extrahuje methylenchloridem. Spojené organické extrakty se vysuší (K₂CO₃) a za sníženého tlaku se odpaří. Získá se produkt (0,42 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (17, 0,25 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (A) 0,35. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1739, 1719, 1657, 1620, 1545, 1455, 1376, 1169 a 1082. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 9,78 (H-20), 7,19 (H-11), 5,72 (H-10), 5,70 (H-13), 5,06 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,58 (H-1"), 4,18 (H-1'), 4,23 (H-8), 3,68, 3,32 (H-2), 3,62 (3"-OCH₃), 3,49 (2"-OCH₃), 2,49 (3'-N(CH₃)₂), 1,75 (H-22), 1,25 (H-18), 1,18 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 205,3 (C-3), 203,8 (C-20), 173,5 (C-1), 166,9 (9-CONH), 145,1 (C-11), 138,2 (C-13), 135,1 (C-12), 129,3 (C-10), 103,7 (C-1'), 101,1 (C-1'), 72,8 (C-4"), 71,0 (C-4'), 70,4 (C-2'), 61,5 (3"-OCH₃), 59,5 (2"-OCH₃), 46,6 (C-19), 46,1 (C-2), 44,5 (C-4), 43,3 (C-8), 41,5 (3'-N(CH₃)₂), 22,4 (C-21), 17,8 (C-18), 12,9 (C-22). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 785.

Příklad 18

4'-Demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosin (18)

Sloučenina 1 (0,5 g, 0,55 mmolu) se rozpustí ve směsi acetonitrilu s 0,1N HCl (1:1, 35 ml). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu 17. Získá se tak produkt (18, 0,34 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B) 0,35. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1657, 1620, 1548, 1455, 1375, 1231, 1170 a 1059. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 9,75 (H-20), 7,21 (H-11), 5,72 (H-10), 5,71 (H-13), 5,08 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,89 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,58 (H-1''), 4,26 (H-1'), 3,61 (3''-OCH₃), 3,49 (2''-OCH₃), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,74 (H-22), 1,18 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 203,6 (C-20), 173,3 (C-1), 169,9, 169,5 (2 x COCH₃), 166,5 (9-CONH), 145,2 (C-11), 138,3 (C-13), 135,0 (C-12), 119,0 (C-10), 101,6 (C-1'), 100,9 (C-1''), 72,5 (C-4''), 70,6 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,5 (2''-OCH₃), 46,3 (C-19), 42,5 (C-8), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 38,5 (C-2), 21,6 (C-21), 21,1, 21,0 (2 x COCH₃), 12,7 (C-22), 8,1 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 871.

Příklad 19

4'-Demykarosyl-2',4',4''-tri-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosin (19)

Sloučenina 3 (0,5 g, 0,52 mmolu) se rozpustí ve směsi acetonitrilu s 0,1N HCl (1:1, 35 ml). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu 17. Získá se tak produkt (19, 0,47 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,60, R_f (C): 0,50. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1748, 1659, 1621, 1538, 1455, 1373, 1232, 1171 a 1052. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 9,74 (H-20), 7,16 (H-11), 5,69 (H-10), 5,65 (H-13), 4,89 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2'), 4,76 (H-4'), 4,64 (H-1''), 4,44 (H-4''), 4,33 (H-1'), 4,18 (H-8), 3,52 (3''-OCH₃), 3,46 (2''-OCH₃), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,74 (H-22), 1,16 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 203,6 (C-20), 173,1 (C-1),

170,1, 169,8, 169,4 (3 x COCH₃), 166,1 (9-CONH), 144,7 (C-11), 138,0 (C-13), 134,9 (C-12), 119,2 (C-10), 103,7 (C-20), 102,1 (C-1'), 100,9 (C-1''), 74,5 (C-4''), 71,4 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 61,3 (3''-OCH₃), 59,3 (2''-OCH₃), 46,3 (C-19), 42,7 (C-8), 42,6 (C-4), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 40,5 (C-2), 34,5 (C-19), 21,9 (C-21), 21,1, 21,0, 20,7 (3 x COCH₃), 12,7 (C-22), 8,3 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 913.

Příklad 20

4'-Demykarosyl-2',4'-di-O-acetyl-4''-deoxy-4''-oxo-8a-aza-8a-homotylosin (20)

Sloučenina 5 (0,7 g, 0,77 mmolu) se rozpustí ve směsi acetonitrilu s 0,1N HCl (1:1, 50 ml). Směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu 17. Získá se tak produkt (20, 0,36 g), který je homogenní podle TLC. TLC: R_f (B): 0,48. IČ spektrum (KBr, cm⁻¹): 1749, 1656, 1619, 1543, 1458, 1375, 1230, 1172 a 1058. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 9,75 (H-20), 7,21 (H-11), 5,72 (H-10), 5,70 (H-13), 5,08 (8a-NH), vyměnitelný s D₂O, 4,88 (H-2'), 4,74 (H-4'), 4,58 (H-1''), 4,30 (H-1'), 4,17 (H-8), 3,98 (H-5''), 3,78 (H-3''), 3,58 (3''-OCH₃), 3,48 (2''-OCH₃), 3,30 (H-2''), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 2,05 (COCH₃), 2,03 (COCH₃), 1,76 (H-22), 1,34 (H-6''), 1,17 (H-21). ¹³C NMR spektrum (CDCl₃, δ, ppm): 203,0 (C-20), 202,4 (C-4''), 173,1 (C-1), 169,9, 169,5 (2 x COCH₃), 166,5 (9-CONH), 145,0 (C-11), 138,1 (C-13), 135,1 (C-12), 119,0 (C-10), 102,1 (C-1''), 100,9 (C-1'), 85,3 (C-3''), 84,2 (C-2''), 73,3 (C-5''), 71,3 (C-4'), 70,3 (C-2'), 65,6 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,4 (2''-OCH₃), 46,3 (C-19), 42,5 (C-8), 41,0 (3'-N(CH₃)₂), 38,5 (C-2), 21,9 (C-21), 21,1, 21,0 (2 x COCH₃), 14,0 (C-6''), 12,7 (C-22), 8,3 (C-1). Hmotnostní spektrum (FAB, MH⁺) 869.

Příklad 21

4'-Demykarosyl-4''-O-acetyl-8a-aza-8a-homotylosin (21)

Sloučenina 19 (0,30 g, 0,33 mmolu) se rozpustí v methanolu a směs se nechá stát 24 hodin za teploty místnosti. Produkt se izoluje způsobem popsaným v příkladu

9. Získá se tak surový produkt (0,25 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se produkt (21, 0,19 g), který je homogenní podle TLC. TLC: Rf (A) 0,28. IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 1749, 1657, 1620, 1544, 1455, 1375, 1229, 1170 a 1063. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 9,78 (H-20), 7,20 (H-11), 5,72 (H-10), 5,70 (H-13), 5,12 (8a-NH), vyměnitelný s D_2O , 4,88 (H-2'), 4,64 (H-1''), 4,44 (H-4''), 4,18 (H-1'), 4,12 (H-8), 3,93 (H-5''), 3,89 (H-3''), 3,53 (3''-OCH₃), 3,48 (2''-OCH₃), 2,49 (3'-N(CH₃)₂), 2,12 (COCH₃), 1,75 (H-22). Hmotnostní spektrum (FAB, MH^+) 829.

Příklad 22

4'-Demykarosyl-4''-deoxy-4''-oxo-8a-aza-8a-homotylosin (22)

Sloučenina 20 (0,23 g, 0,27 mmolu) se rozpustí v methanolu (20 ml) a nechá se stát 24 hodiny za teploty místnosti. Isolace produktu se provede způsobem popsaným v příkladu 9. Získá se surový produkt (0,14 g), který se vyčistí bleskovou chromatografií na koloně silikagelu, eluce rozpouštědlovým systémem A. Získá se tak produkt (22, 0,095 g), který je homogenní podle TLC. TLC: Rf (A) 0,30. IČ spektrum (KBr, cm^{-1}): 1717, 1655, 1625, 1542, 1454, 1378, 1170 a 1062. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 9,76 (H-20), 7,20 (H-11), 5,72 (H-10), 5,70 (H-13), 5,12 (8a-NH), vyměnitelný s D_2O , 4,64 (H-1''), 4,33 (H-1'), 4,18 (H-8), 3,98 (H-5''), 3,78 (H-3''), 3,58 (3''-OCH₃), 3,46 (2''-OCH₃), 3,30 (H-2''), 3,06 (H-4'), 2,33 (3'-N(CH₃)₂), 1,74 (H-22), 1,34 (H-6''), 1,16 (H-21). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ , ppm): 203,7 (C-20), 202,5 (C-4''), 173,4 (C-1), 166,6 (9-CONH), 144,9 (C-11), 137,6 (C-13), 135,4 (C-12), 119,4 (C-10), 102,1 (C-1'), 100,9 (C-1''), 71,4 (C-4'), 70,3 (C-2'), 66,3 (C-3), 61,5 (3''-OCH₃), 59,7 (2''-OCH₃), 46,2 (C-19), 42,7 (C-8), 42,1 (C-4), 41,5 (3'-N(CH₃)₂), 39,8 (C-2), 21,7 (C-21), 14,0 (C-6''), 12,7 (C-22), 8,7 (C-18). Hmotnostní spektrum (FAB, MH^+) 785.

3. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl.
4. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl.
5. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R^4 znamená hydroxyl.
6. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=\text{O}$, R^4 znamená hydroxyl a R^5 znamená atom vodíku.
7. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=\text{O}$, R^4 znamená hydroxyl a R^5 znamená atom vodíku.
8. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu COCH_3 , R^3 znamená atom vodíku a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=\text{O}$.
9. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)]_2$, R^1 znamená skupinu COCH_3 , R^2 znamená skupinu

OR^6 , kde R^6 znamená skupinu $COCH_3$, R^3 znamená atom vodíku a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=O$.

10. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^1 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=O$ a R^4 znamená hydroxyl.
11. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH_2N[CH_2(C_6H_5)]_2$, R^1 a R^5 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 a R^3 společně znamenají skupinu $=O$ a R^4 znamená hydroxyl.
12. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu $COCH_3$, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=O$.
13. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH_2N[CH_2(C_6H_5)]_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená skupinu $COCH_3$, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=O$.
14. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=O$.
15. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu $CH_2N[CH_2(C_6H_5)]_2$, R^1 a R^3 mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R^2 znamená skupinu OR^6 , kde R^6 znamená atom vodíku, a R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $=O$.

16. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ a R³ mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku, a R⁴ a R⁵ společně znamenají skupinu =O.
17. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená atom vodíku, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl.
18. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² znamená skupinu OR⁶, kde R⁶ znamená skupinu COCH₃, R³ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku a R⁴ znamená hydroxyl.
19. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ znamená skupinu COCH₃, R² a R³ společně znamenají skupinu -O, R⁴ znamená hydroxyl a R⁵ znamená atom vodíku.
20. 4'-Demykarosyl-8a-aza-8a-homotylosiny podle nároku 1, v němž R znamená skupinu CHO, R¹ a R⁵ mají stejný význam a znamenají atom vodíku, R² a R³ společně znamenají skupinu =O a R⁴ znamená hydroxyl.

Zastupuje: