PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

294 935

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. : [7]

C 07 H 17/08
A 61 K 31/7048
A 61 P 31/04

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-3154**

(22) Přihlášeno: **06.09.1999**

(30) Právo přednosti: **10.09.1998 HR 1998/496**

(40) Zveřejněno: **12.04.2000**
(Věstník č. 04/2000)

(47) Uděleno: **10.02.05**

(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.04.2005**
(Věstník č. 4/2005)

(73) Majitel patentu:
PLIVA-ISTRAZIVACKI INSTITUT d.o.o., Zagreb, HR

(72) Původce:
Narandja Amalia, Zagreb, HR
Lopotar Nevenka, Zagreb, HR
Mandič Zoran, Zagreb, HR

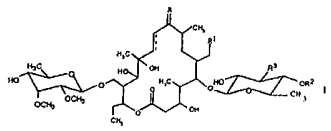
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS Praha, a.s., Jivenská 1273/1, Praha 4, 14021

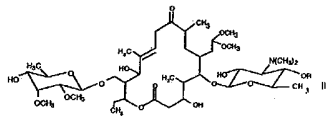
(54) Název vynálezu:

12,13-Dihydroxyderiváty tylosinu a způsob jejich výroby

(57) Anotace:

12,13-Dihydroxyderiváty tylosinu obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, CH=NOH nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl,
R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára --- znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára --- neznamená žádnou vazbu; nebo
R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára --- znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára --- neznamená žádnou vazbu.
Způsob výroby zahrnuje oxidaci 13-hydroxyderivátů na 12,13-dihydroxysloučeniny, které se dále mohou podrobit řadě reakcí, jako je oxidace, redukce (katalytická, elektrochemická) nebo hydrolýza, za vzniku odpovídajících dihydro- nebo tetrahydroderivátů.





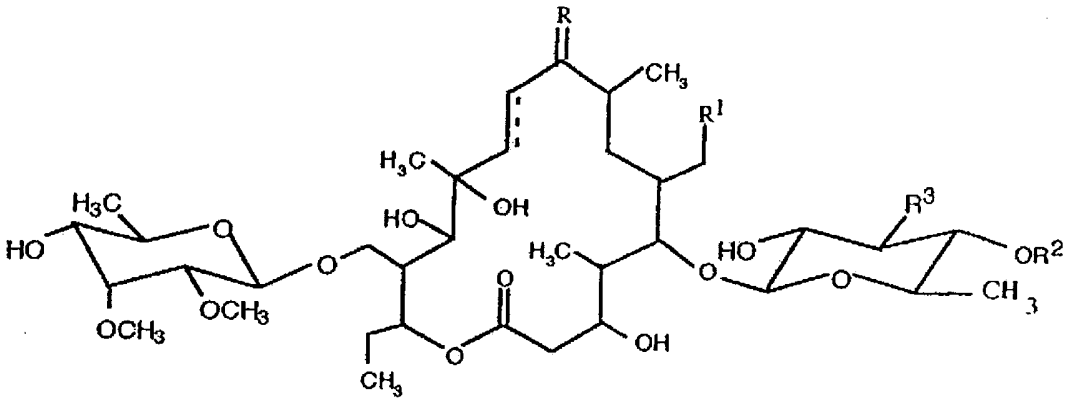


CZ 294935 B6

12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu a způsob jejich výroby

Oblast techniky

Předložený vynález se týká derivátů tylosinu, nových syntetických produktů skupiny makrolidů, které vykazují mikrobiální účinnost. Zvláště se týká 12,13–dihydroxyderivátů tylosinu obecného vzorce I

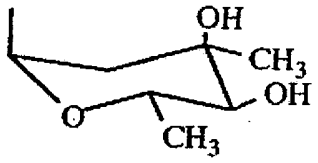


(I),

v němž

R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, CH=NOH nebo $CH(OCH_3)_2$,

R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl vzorce



,

R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu; nebo

v němž

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu, a způsobu jejich výroby.

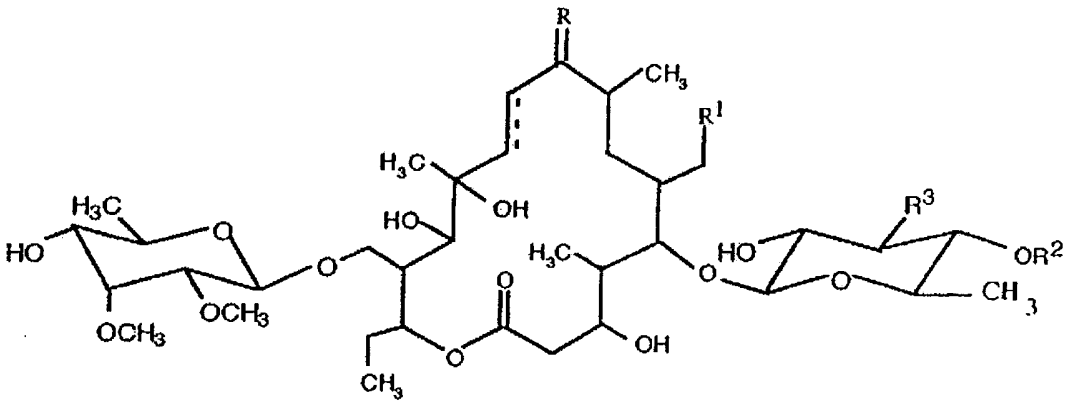
Dosavadní stav techniky

Je známo, že 13–hydroxyderiváty tylosinu se připravují reduktivním otevřením oxiranového kruhu 12,13–epoxy–tylosinového derivátu a následující katalytickou hydrogenací, oximací nebo hydrolýzou (A. Narandja, SI 9700281.).

Podle znalostí z oblasti techniky zavedení druhé hydroxylové skupiny a vytvoření vicinálního diolu nebylo dosud popsáno, a tedy 12,13–dihydroxyderiváty tylosinu představují nové, až dosud nepopsané sloučeniny, což je pravda také o způsobu jejich výroby.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že 12,13–dihydroxyderiváty tylosinu obecného vzorce I

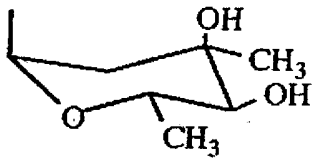


(I),

v němž

R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, CH=NOH nebo $CH(OCH_3)_2$,

R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl vzorce

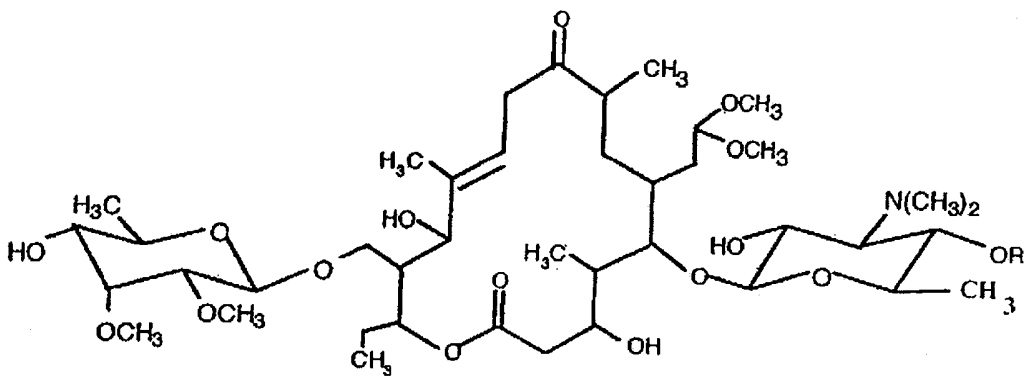


,

R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu;

v němž

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu, se vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

v němž R znamená atom vodíku nebo mycarosyl, rozpuštěná v halogenovaném uhlovodíku, s výhodou v methylenchloridu, podrobí oxidační reakcí se 3 až 8 ekvivalenty m–chlorperbenzoové kyseliny za teploty místnosti po dobu 6 až 20 hodin, načež se popřípadě sloučenina obecného vzorce I, v němž

R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu, podrobí:

A) redukci *N*–oxidu práškovaným zinkem ve směsi nižšího alifatického alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku a vody za přidání 3 až 5 % (hmotn. k obj.) chloridu amonného při hodnotě pH 2 až 7, s výhodou v rozmezí od 5,0 do 5,5, 3 až 6 hodin za teploty místnosti,

nebo popřípadě

B) redukci *N*–oxidu a dvojné vazby mezi uhlíky 10 a 11,

B1) katalytickou hydrogenací v organickém rozpouštědle, s výhodou v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku v přítomnosti 2 až 5 % hmotn. palladia na uhlí při tlaku vodíku 0,2 až 0,5 MPa 5 až 8 hodin za teploty místnosti,

nebo popřípadě

B2) elektrochemickou redukcí v elektrochemické cele, která má oddělenu část anodovou a část katodovou, přičemž rtuťová lázeň se používá jako pracovní elektroda (katoda), grafit se používá jako protielektroda a nasycená kalomelová elektroda se používá jako referenční elektroda, ve fosforečnanovém pufru (pH 5,4) za konstantního potenciálu –1,4 V vzhledem k nasycené kalomelové elektrodě za teploty místnosti 40 minut a odpadního náboje 80 °C,

nebo popřípadě

C) oximační reakci 1 až 8 ekvivalenty hydrochloridu hydroxylaminu v pyridinu nebo nižším alifatickém alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku při přidání báze (pyridin nebo uhličitan sodný) v proudu dusíku za teploty místnosti nebo za teploty varu pod zpětným chladičem během 1 až 10 hodin,

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu, se podrobí redukci *N*–oxidu podle postupu ad A) nebo popřípadě redukci *N*–oxidu a dvojné vazby katalytickou hydrogenací tak, jak je popsáno pod ad B1),

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu, se podrobí oximační reakci tak, jak je popsáno ad C),

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu, se podrobí hydrolýze ve směsi acetonitrilu

a 0,2N HCl (2:1) nebo acetonitrilu a 1% vodného roztoku trifluoroctové kyseliny (1:2) 2 hodiny za teploty místnosti,

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu, se podrobí oximační reakci tak, jak je popsáno ad C).

Podle předloženého vynálezu se nové sloučeniny izolují konvenčními extrakčními způsoby z vodných alkalických roztoků použitím halogenovaných uhlovodíků, jako je methylenchlorid, chloroform nebo tetrachlormethan, a odpařením na suchý zbytek.

Po průběhu reakce následuje chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (Merck 60 F_{254}) v rozpouštědlovém systému: methylenchlorid–methanol–hydroxid amonný 25% (hmotn.) (90:9:1,5, systém E), (90:9:0,5, systém E1) nebo chloroform–methanol– 25% hydroxid amonný (95:15:1,5; systém AJ). Jestliže je to vhodné, dělení reakčních produktů a vyčištění produktů pro spektrální analýzu se provede na koloně silikagelu (Merck 60, 0,063 až 0,037 mm/ASTM nebo 0,250 až 0,063 mm/ASTM v rozpouštědlovém systému E, E1 nebo AJ). Identifikace nových sloučenin se provede UF a NMR spektroskopiemi a hmotnostní analýzou.

Nové sloučeniny vykazují antibakteriální aktivitu, ale mohou se používat také jako meziprodukty pro výrobu nových derivátů.

Předložený vynález je ilustrován, ale v žádném případně není omezen, následujícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin–(3–*N*–oxidu) (1)

20–Dimethylacetal–10,13–dihydro–13–hydroxy–desmycosinu (10 g, 12 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (150 ml). Přidá se 71% (hmotn.) m–chlorperbenzoová kyselina (11,6 g, 48 mmol) a směs se míchá 8 hodin za teploty místnosti. Reakční roztok se vlije do 400 ml vody, zalkalizuje se na pH 8,5 přidáním 20% (hmotn.) hydroxidu sodného, míchá se 30 minut a potom, po odstranění organické vrstvy, se jednou extrahuje směsí methylenchloridu a izopropanolu (5:1). Spojené extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří se na suchý zbytek. Surový produkt (6,92 g) se pak vyčistí chromatografií na koloně (systém E). Získá se 4,5 g (43,3 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,35, mH^+ 868, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,88, ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,84 (1H, d, H–11), 6,41 (1H, d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,50 (1H, m, H–20), 4,34 (1H, d, 1′), 3,60 (3H,s, 3‴OMe), 3,44 (6H, s, N–Me, 2‴OMe), 3,34 (3H, s, 20–OMe), 3,29 (3H, s, 20–OMe), 3,25 (3H, s, N–Me), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 204,4 (s, C–9), 172,2 (s, C–1), 148,7 (d, C–11), 127,9 (d, C–10), 104,6 (d, C–1′, C–20), 99,7 (d, C–1‴), 76,2 (s, C–12), 75,4 (d, C–13), 61,3 (q, 3‴OMe, N–Me), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe, NMe), 51,8 (q, 20–OMe).

Příklad 2

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin–(3′–N–oxid)–9(*E*+*Z*)oximu (2)

Sloučenina 1 (3 g, 3,45 mmol) se rozpustí v suchém pyridinu (25 ml). Přidá se hydrochlorid hydroxylaminu (1,92 g, 27,6 mmol) a směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti v proudu dusíku. Reakční směs se vlije do 150 ml vody, zalkalizuje se na pH 9, načež se pyridin azeotropickou destilací odstraní. Směs se extrahuje směsí chloroformu a izopropanolu (5:1). Spojené extrakty se vysuší a odpaří se na suchý zbytek. Surový produkt (2,45 g) se pak chromatografuje na koloně silikagelu (systém AJ). Získá se 1,58 g (51,7 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,28, MH^+ 883, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,71, ^{1}H NMR spektrum (DMSO–d_6, d, ppm): 10,79, 10,37 (1H, s, 9–NOH), zmizí po protřepání s D_2O, ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,25 (1H, d, H–11), 6,11 (1H, d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,50 (1H, m, H–20), 4,33 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (6H, s, N–Me, 2‴OMe), 3,36 (3H, s, 20–OMe), 3,32 (3H, s, 20–OMe), 3,26 (3H, s, N–Me), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, 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, 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).

Příklad 3

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–12,13–dihydroxy–tylosin–(3′–N–oxidu) (3)

20–Dimethylacetal–10,13–dihydro–13–hydroxy–tylosinu (2,0 g, 2 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (30 ml). Přidá se 71% (hmotn.) m–chlorperbenzoová kyselina (2,18 g, 9 mmol) a směs se míchá 8 hodin za teploty místnosti. Potom se produkt izoluje tak, jak je popsáno v příkladu 1. Získá se 0,67 g (33 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,55, MH^+ 1012, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,58, ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,82 (1H, d, H–11), 6,39 (1H, d, H–10), 5,08 (1H, d, 1″), 4,55 (1H, d, 1‴), 4,50 (1H, m, H–20), 4,34 (1H, d, 1′), 3,60 (3H, s, 3‴OMe), 3,44 (6H, s, N–Me, 2‴OMe), 3,34 (3H, s, 20–OMe), 3,29 (3H, s, 20–OMe), 3,25 (3H, s, N–Me), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 203,6 (s, C–9), 172,2 (s, C–1), 148,7 (d, C–11), 127,9 (d, C–10), 104,6 (d, C–1′, C–20), 99,7 (d, C–1‴), 97,1 (d, C–1″), 61,3 (q, 3‴OMe, N–Me), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe, NMe), 51,8 (q, 20–OMe).

Příklad 4

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosinu (4)

Sloučenina 1 (1 g, 1,15 mmol) se rozpustí ve 35% (hmotn.) ethanolu (60 ml). Přidá se 3,1 g chloridu amonného a postupně 1 g zinku za udržování pH na hodnotě 5,0 až 5,5. Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti. Zinek se pak odfiltruje a ethanol se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Vodný roztok se zalkalizuje na pH 8,5, načež se extrahuje chloroformem. Extrakty se vysuší a odpaří se na suchý zbytek. Získá se tak 0,83 g (84,6 % hmotn.) produktu, Rf (E), 0,48, MH^+ 852, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,91, ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,83 (1H, d, H–11), 6,39 (1H, d, H–10), 4,51 (1H, d, 1‴), 4,49 (1H, m, H–20), 4,35 (1H, d, 1′), 3,60 (3H, s, 3‴OMe), 3,44 (3H, s, 2‴OMe), 3,34 (3H, s, 20–OMe), 3,29 (3H, s, 20–OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 204,5 (s, C–9), 172,3 (s, C–1), 148,9 (d, C–11), 127,9 (d, C–10), 104,6 (d, C–1′, C–20), 99,8 (d, C–1‴), 76,4 (s, C–12), 75,4 (d, C–13), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe), 51,8 (q, 20–OMe), 40,1 (q, NMe_2).

Příklad 5

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–10,11,12,13–tetrahydroxy–desmycosinu (5)

Způsob A

Sloučenina 1 (1 g, 1,15 mmol) se rozpustí v ethanolu (50 ml). Přidá se 0,5 g 10% (hmotn.) palladia na uhlí a směs se hydrogenuje 8 hodin za tlaku vodíku 0,5 MPa za teploty místnosti. Katalyzátor se oddělí odfiltrováním a ethanol se odpaří na suchý zbytek. Získá se 0,88 g (90 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,45, MH^+ 854, neabsorbuje v UF oblasti, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 4,55 (1H, d, 1‴), 4,52 (1H, m, H–20), 4,35 (1H, d, 1′), 3,60 (3H, s, 3‴OMe), 3,44 (6H, s, 2‴OMe), 3,34 (3H, s, 20–OMe), 3,29 (3H, s, 20–OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 212,4 (s, C–9), 173,0 (s, C–1), 104,6 (d, C–1′, C–20), 99,7 (d, C–1‴), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe), 51,8 (q, 20–OMe), 40,1 (q, NMe_2).

Způsob B

Sloučenina 1 (0,2 g, 0,23 mmol) se rozpustí v 50 ml fosforečnanového pufru (pH = 5,4) a potom se přenese do elektrochemické buňky, která má oddělenou anodovou a katodovou komůrku. Jako pracovní elektroda (katoda) se použije rtuťová lázeň, přičemž grafit se použije jako protielektroda a nasycená kalomelová elektroda se použije jako referenční elektroda. Reakce se provádí za konstantního potenciálu – 1,4 V vzhledem k nasycené kalomelové elektrodě za teploty místnosti po dobu 40 minut při odpadním náboji 80 °C. Reakční roztok se pak zalkalizuje na pH 8,5 a extrahuje se chloroformem. Extrakt se promyje nasyceným hydrogenuhličitanovým roztokem a odpaří se na suchý odparek. Získá se 0,16 g (81,6 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,45, RF (E1) 0,43, MH^+ 854 s dalšími spektrálními vlastnostmi stejnými jako u sloučeniny, získané podle postupu 5A.

Příklad 6

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–10,11,12,13–tetrahydroxy–desmycosin–9(*E*+*Z*)oximu (6)

Sloučenina 2 (1 g, 1,13 mmol) se rozpustí v ethanolu (50 ml). Přidá se 0,5 g 10% (hmotn.) palladia na uhlí a směs se hydrogenuje 9 hodin za tlaku vodíku 0,5 MPa za teploty místnosti. Katalyzátor se pak oddělí odfiltrováním a ethanol se odpaří na suchý zbytek. Získá se 0,85 g (88 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,43, MH^+ 869, neabsorbuje v UF oblasti, ^1H NMR spektrum (DMSO–d_6, d, ppm): 10,69, 10,49 (1H, s, 9–NOH), zmizí po protřepání s D_2O, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 4,51 (1H, d, 1‴), 4,50 (1H, m, H–20), 4,32 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (3H, s, 2‴OMe), 3,36 (3H, s, 20–OMe), 3,32 (3H, s, 20–OMe), 2,51 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 172,5 (s, C–1), 165,6, 162,3 (s, C–9), 104,7 (d, C–1′), 104,5 (d, C–20), 99,6 (d, C–1‴), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe), 51,8 (q, 20–OMe).

Příklad 7

20–Dimethylacetal–12,13–dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin–9(*E*+*Z*)oximu (7)

Sloučenina 4 (2 g, 2,34 mmol) se rozpustí v suchém pyridinu (25 ml). Přidá se hydrochlorid hydroxylaminu (1,9 g, 27,6 mmol) a směs se míchá v proudu dusíku 6 hodin za teploty místnosti. Izolace se provede podle postupu, popsaného v příkladu 2. Získá se 1,14 g (55,9 % hmotn.)

produktu, Rf (E1) 0,39, MH^+ 867, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 231 nm, log ε 3,97, ^1H NMR spektrum (DMSO–d_6, d, ppm): 10,77, 10,49 (1H, s, 9–NOH), zmizí po protřepání s D_2O, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,23 (1H, d, H–11), 6,09 (1H, d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,50 (1H, m, H–20), 4,33 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (3H, s, 2‴OMe), 3,36 (3H, s, 20–OMe), 3,32 (3H, s, 20–OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 171,9 (s, C–1), 163,6, 159,2 (s, C–9), 148,7, 143,8 (d, C–11), 123,6, 116,0 (d, C–10), 104,7 (d, C–1′, C–20), 99,6 (d, C–1‴), 76,6 (s, C–12), 75,5 (d, C–13), 61,3 (q, 3‴–OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 54,0 (q, 20–OMe), 51,8 (q, 20–OMe), 40,3 (q, NMe_2).

Příklad 8

12,13–Dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin–9(*E*+*Z*)oxim (8)

Sloučenina 7 (0,5 g, 0,58 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (5 ml) a v 1% vodném roztoku kyseliny trifluoroctové (10 ml). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá chloroform (8 ml) a směs se zalkalizuje na pH 8,5. Provede se ještě jedna extrakce chloroformem. Spojené extrakty se promyjí 1% (hmotn.) roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší a odpaří na suchý zbytek. Získá se 0,4 g (85 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,30, MH^+ 821, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 232 nm, log ε 3,47, ^1H NMR spektrum (DMSO–d_6, d, ppm): 10,75, 10,48 (1H, s, 9–NOH), zmizí po protřepání s D_2O, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 9,67 (1H, s, H–20), 6,24 (1H, d, H–11), 6,10 (1H, d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,33 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (3H, s, 2‴OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 203,1 (d, C–20), 172,9 (s, C–1), 163,2, 159,6 (s, C–9), 148,7 (d, C–11), 123,8, 115,9 (d, C–10), 104,7 (d, C–1′), 99,6 (d, C–1‴), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 40,3 (q, NMe_2).

Příklad 9

12,13–Dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin (9)

Sloučenina 4 (1 g, 1,17 mmol) se rozpustí v acetonitrilu (10 ml) a v 1% vodném roztoku kyseliny trifluoroctové (180 ml). Potom se hydrolyzuje. Produkt se izoluje tak, jak je popsáno v příkladu 8. Získá se 0,75 g (80 % hmotn.) produktu, Rf (E) 0,42, MH^+ 806, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,79, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 9,68 (1H, s, H–20), 6,81 (1H, d, H–11), 6,39 (1H, d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,33 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (3H, s, 2‴OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 203,2 (d, C–9), 203,1 (d, C–20), 172,9 (s, C–1), 148,7 (d, C–11), 124,0 (d, C–10), 104,7 (d, C–1′), 99,6 (d, C–1‴), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 40,3 (q, NMe_2).

Příklad 10

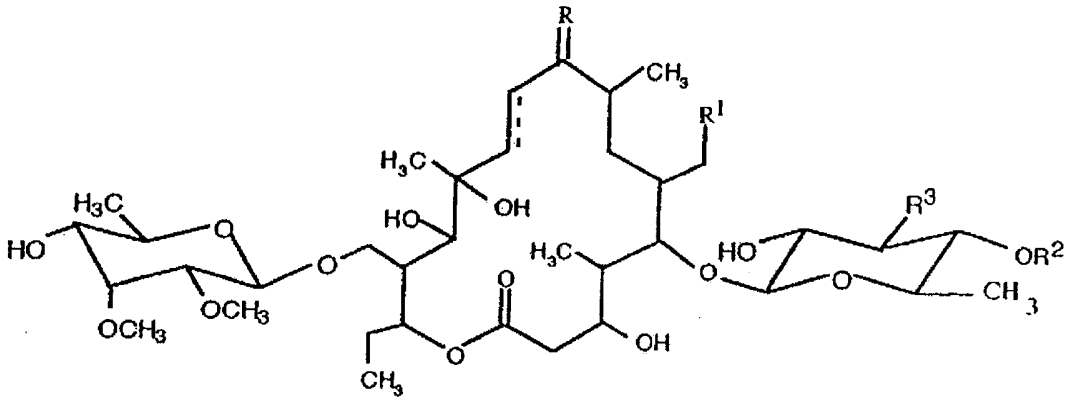
12,13–Dihydro–12,13–dihydroxy–desmycosin–2–oxim (10)

Sloučenina 9 (0,5 g, 0,62 mmol) se rozpustí v ethanolu (10 ml). Přidá se pyridin (0,3 ml) a hydrochlorid hydroxylaminu (0,043 g, 0,62 mmol) a směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti v proudu dusíku. K reakční směsi se přidá voda (10 ml), směs se zalkalizuje na pH 9 a odpaří se na 1/3 svého objemu. Směs se extrahuje chloroformem při pH 5,5 (5 ml) a při pH 9,0 (2 x 5 ml). Spojené extrakty (pH 9) se odpaří na suchý zbytek. Získá se 0,28 g (55 % hmotn.) produktu, Rf (E1) 0,35, MH^+ 821, UF spektrum (ethanol) λ_{max} 230 nm, log ε 3,67, ^1H NMR spektrum (DMSO–d_6, d, ppm): 10,37 (1H, s, 20–NOH), zmizí po protřepání s D_2O, ^1H NMR spektrum ($CDCl_3$, d, ppm): 6,81 (1H, d, H–11), 6,39 (1H,d, H–10), 4,52 (1H, d, 1‴), 4,33 (1H, d, 1′), 3,61 (3H, s, 3‴OMe), 3,45 (3H, s, 2‴OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2), ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, d,

ppm): 203,2 (d, C–9), 172,9 (s, C–1), 151,5 (d, C–20), 148,8 (d, C–11), 123,8 (d, C–10), 104,7 (d, C–1′), 99,6 (d, C–1‴), 61,3 (q, 3‴OMe), 57,4 (q, 2‴OMe), 40,3 (q, NMe_2).

PATENTOVÉ NÁROKY

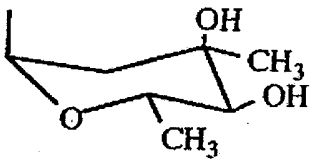
1. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu obecného vzorce I



(I),

v němž

R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, CH=NOH nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl vzorce



,

R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu; nebo

v němž

R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO nebo $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ nebo $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu s tím, že R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$, jestliže čára – – – neznamená žádnou vazbu.

2. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

3. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená mycarosyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

4. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

5. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

6. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – neznamená žádnou vazbu.

7. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – neznamená žádnou vazbu.

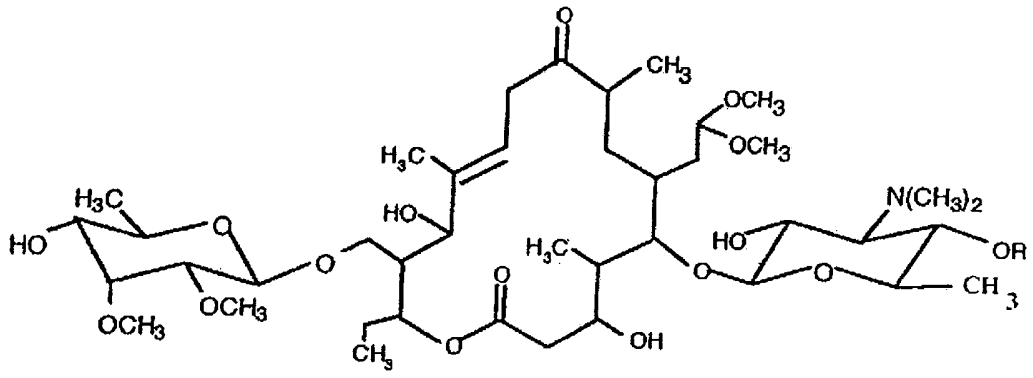
8. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

9. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

10. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CHO, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

11. 12,13–Dihydroxyderiváty tylosinu podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu CH=NOH, R^2 znamená atom vodíku, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu.

12. Způsob výroby 12,13–dihydroxyderivátů tylosinu obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

v němž R znamená atom vodíku nebo mycarosyl, podrobí oxidační reakci, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu, popřípadě podrobí:

A) redukci *N*–oxidu,

nebo popřípadě

B) redukci *N*–oxidu a dvojné vazby mezi uhlíky 10 a 11,

nebo popřípadě

C) oximační reakci,

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $NO(CH_3)_2$ a čára – – – znamená jednoduchou vazbu, se podrobí redukci *N*–oxidu,

nebo popřípadě

redukci *N*–oxidu a dvojné vazby mezi atomy uhlíku 10 a 11 katalytickou hydrogenací,

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená atom kyslíku, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu, se podrobí oximační reakci,

nebo popřípadě

sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NOH, R^1 znamená skupinu $CH(OCH_3)_2$, R^2 znamená atom vodíku nebo mycarosyl, R^3 znamená skupinu $N(CH_3)_2$ a čára – – – znamená případnou jednoduchou vazbu, se podrobí hydrolýze.

13. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že oxidace se provádí 3 až 8 ekvivalenty m–chlorperbenzoové kyseliny v halogenovaném uhlovodíku, s výhodou v methylenchloridu, 6 až 20 hodin za teploty místnosti.

14. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že redukce *N*–oxidu se provádí práškovaným zinkem ve směsi nižšího alifatického alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku a vody o poměru 1:2 za přidání 3 až 5 % hmotn./obj. chloridu amonného při hodnotě pH 2 až 7, s výhodou v rozmezí od 5,0 do 5,5, 3 až 6 hodin za teploty místnosti.

15. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že redukce *N*–oxidu a dvojné vazby mezi atomy uhlíku 10 a 11 se provádí katalytickou hydrogenací v organickém rozpouštědle, s výhodou v nižším alifatickém alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku, v přítomnosti 2 až 5 % hmotn. palladia na uhlí při tlaku vodíku 0,2 až 0,5 MPa 5 až 8 hodin za teploty místnosti.

16. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že redukce *N*–oxidu a dvojné vazby mezi atomy uhlíku 10 a 11 se provádí elektrochemickou redukcí v elektrochemické cele, která má oddělenou část anodovou a část katodovou, přičemž rtuťová lázeň se používá jako pracovní elektroda – katoda, grafit se používá jako protielektroda a nasycená kalomelová elektroda se používá jako referenční elektroda, ve fosforečnanovém pufru, majícím pH 5,4, za konstantního potenciálu –1,4 V vzhledem k nasycené kalomelové elektrodě za teploty místnosti 40 minut a odpadním náboji 80 °C.

17. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že oximace se provádí 1 až 8 ekvivalenty hydrochloridu hydroxylaminu v pyridinu nebo nižším alifatickém alkoholu s 1 až 3 atomy uhlíku při přidání báze, vybrané z pyridinu nebo uhličitanu sodného v proudu dusíku za teploty místnosti nebo za teploty varu pod zpětným chladičem během 1 až 10 hodin.

18. Způsob výroby podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že hydrolýza se provádí ve směsi acetonitrilu a 0,2N HCl o poměru 2:1 nebo acetonitrilu a 1% vodného roztoku trifluoroctové kyseliny o poměru 1:2 po 2 hodiny za teploty místnosti.

Konec dokumentu