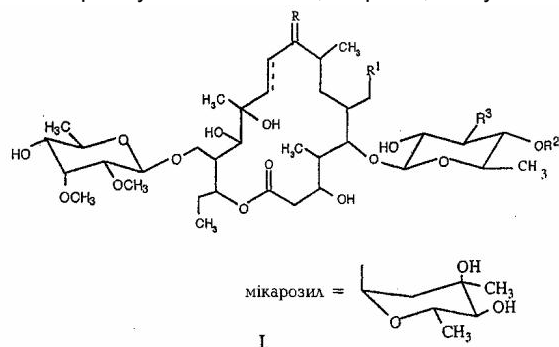


Даний винахід стосується похідних тилозину, нових синтетичних продуктів класу макролідів, які виявляють антимікробну активність. Він, зокрема, стосується похідних 12,13-дигідрокситилозину формули (I)



де:

R являє собою O, R¹ являє собою CHO, CH=NOH або CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікаррозил, R³ являє собою N(CH₃)₂ або NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок за умови, що R³ являє собою N(CH₃)₂ якщо лінія - - - позначає одинарний зв'язок;

де:

R являє собою NOH, R¹ являє собою CHO або CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікаррозил, R³ являє собою N(CH₃)₂ або NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок за умови, що R³ являє собою N(CH₃)₂, якщо лінія - - - позначає одинарний зв'язок;

та способу їх приготування.

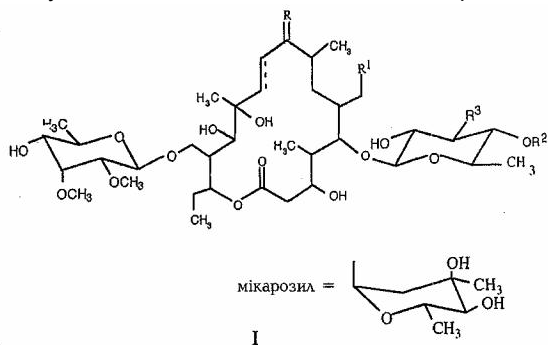
Попередній рівень техніки

Відомим є приготування 13-гідрокси похідних тилозину відновлювальним розриванням оксиранового кільця 12,13-епокситилозинової похідної з подальшим проведенням каталітичної гідрогенізації, реакцій оксидування або гідролізу (A. Narandja, SI 9700281).

У попередньому рівні техніки ще не описувалось введення другої гідроксильної групи та утворення суміжного діолу, отже, 12,13-дигідрокси похідні тилозину являють собою нові, досі не описані сполуки, що також вірно для способу їх одержання.

Технічне рішення

Було виявлено, що похідні 12,13-дигідрокситилозину формули



(I)

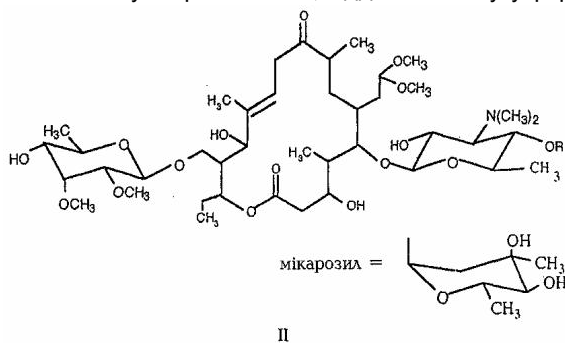
де:

R являє собою O, R¹ являє собою CHO, CH=NOH або CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікаррозил, R³ являє собою N(CH₃)₂ або NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок за умови, що R³ являє собою N(CH₃)₂, якщо лінія - - - позначає одинарний зв'язок;

де:

R являє собою NOH, R¹ являє собою CHO або CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікаррозил, R³ являє собою N(CH₃)₂ або NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок за умови, що R³ являє собою N(CH₃)₂, якщо лінія - - - позначає одинарний зв'язок;

може бути приготовано, піддаючи сполуку формули (II)



де R являє собою H або мікаррозил, розчинену у галогенізованому вуглеводні, більш прийнятно у метиленхлориді, реакції окислення з 3-8 еквівалентами м-хлорпербензойної кислоти протягом 6-20 годин при

кімнатній температурі, після чого, необов'язково, сполуку формули I, де:

R являє собою O, R¹ являє собою CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікарозил, R³ являє собою NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає подвійний зв'язок, піддають:

A) відновленню N-оксиду Zn-порошком у суміші нижчого C₁-C₃-аліфатичного спирту та води при доданні 3-5% в/о нашатиру при значенні pH від 2 до 7, більш прийнятно в діапазоні від 5,0 до 5,5, при кімнатній температурі впродовж 3-6 годин,

або, необов'язково,

B) відновленню N-оксиду та подвійного зв'язку C₁₀-C₁₁

B1) шляхом каталітичної гідрогенізації в органічному розчиннику, більш прийнятно у нижчому C₁-C₃ аліфатичному спирті, у присутності 2-5% в/в паладію-на-деревному вугіллі під тиском водню 0,2-0,5МПа при кімнатній температурі протягом 5-8 годин;

або, необов'язково,

B2) шляхом електролітичного відновлення у гальванічному елементі з окремими анодним та катодним відділеннями, в якому використовується ртутний резервуар в якості робочого електрода (катода), графіт - в якості протиелектрода і електрод з насиченої каломелі - як електрод порівняння, у фосфатному буфері (pH=5,4) при постійному потенціалі -1,4В відносно електрода з насиченої каломелі при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин та при втраті заряду 80Кл;

або, необов'язково,

C) реакції оксимування з 1-8 еквівалентами солянокислого гідроксиламіну у піридині чи нижчому C₁-C₃аліфатичному спирті при доданні основи (піридину або Na₂CO₃) у струмені азоту при кімнатній температурі або температурі флегми протягом 1-10 годин,

або, необов'язково,

сполуку формули (I), де R являє собою NOH, R¹ являє собою CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікарозил, R³ являє собою NO(CH₃)₂, і лінія - - - позначає подвійний зв'язок, піддають відновленню N-оксиду у Спосіб А, або, необов'язково, відновленню N-оксиду та подвійного зв'язку шляхом каталітичної гідрогенізації, як описано в В1,

або, необов'язково,

сполуку формули (I), де R являє собою O, R¹ являє собою CH(OCH₃)₂, R являє собою H або мікарозил, R³ являє собою N(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок, піддають реакції оксимування, як описано в С,

або, необов'язково,

сполуку формули (I), де R являє собою NOH, R¹ являє собою CH(OCH₃)₂, R² являє собою H або мікарозил, R³ являє собою N(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок, піддають гідролізу у суміші ацетонітрилу та 0,2 N HCl (2:1) або ацетонітрилу і 1% водного розчину трифтороцтової кислоти (1:2) при кімнатній температурі протягом 2 годин,

або, необов'язково,

сполуку формули (I), де R являє собою O, R¹ являє собою CHO, R² являє собою H або мікарозил, R³ являє собою N(CH₃)₂, і лінія - - - позначає одинарний чи подвійний зв'язок, піддають реакції оксимування, як описано в С.

Відповідно до цього винаходу нові сполуки виділяють у звичайні способи виділення з водних лужних розчинів з використанням галогенізованих вуглеводнів, таких як метиленхлорид, хлороформ або тетрахлорметан, та випарюванням до сухого залишку.

Після реакцій проводять хроматографію на тонкому шарі силікагелю (Merck 60 F₂₅₄) у системі розчинників: метиленхлорид - метанол - їдкий аміак 25% (90:9:1,5, система Е), (90:9:0,5, система Е1) або хлороформ - метанол - їдкий аміак 25% (95:15:1,5, система АJ). Якщо потрібно, поділ продуктів реакції та очищення продуктів для спектрального аналізу проводять на силікагельній колонці (Merck 60, 230-400 сито (Американське товариство випробування матеріалів (АТВМ)) або 60-230 сито (АТВМ) у системі розчинників Е, Е1 або АJ). Ідентифікацію нових сполук здійснювали УФ та ЯМР спектроскопією та масовим аналізом.

Нові сполуки виявляють антибактеріальну активність, але також можуть застосовуватись як проміжні сполуки у приготуванні нових похідних.

Цей винахід ілюструється, але ніяким чином не обмежується, наведеними далі Прикладами.

Приклад 1

12,13-дигідро-12,13-дигідрокси-десмікозин (3'N-оксид) 20-диметилацеталь (1)

10,13-дигідро-13-гідрокси-десмікозин 20-диметилацеталь (10г, 12ммоль) розчинили у метиленхлориді (150мл), додали м-хлорпербензойну кислоту 71% (11,6г, 48ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 8 годин. Реакційний розчин вилили у 400мл води, підлугували до величини pH 8,5, додавши 20% NaOH, перемішували 30 хвилин і, далі, після вилучення органічного шару, ще раз екстрагували сумішшю метиленхлориду та і-пропанолу (5:1). Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином NaHCO₃, висушували та випарювали до сухого залишку. Неочищений продукт (6,92г) очищали хроматографією на колонці (система Е).

Одержали: 4,5г (43,3%) Rf(E) 0,35, МН⁺ 868;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, log ε 3,88

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 6,84 (1H, d, H-11), 6,41 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1'''),

4,50 (1H, m, H-20), 4,34 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3'''OMe), 3,44 (6H, s, N-Me, 2'''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) 5 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).

Приклад 2

12,13-дигідро-12,13-дигідрокси-десмікозин(3'N-оксид)-9(E+Z)оксим 20-диметилацеталь (2)

Сполуку 1 (3г, 3,45ммоль) розчинили у сухому піридині (25мл), додали солянокислий гідроксиламін (1,92г, 27,6ммоль) і перемішували у струмені азоту протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у 150мл води, алкалізували до pH 9, після чого піридин вилучали азеотропним дистилюванням. Здійснювали виділення сумішшю CHCl_3 та $i\text{-PrOH}$ (5:1), і об'єднані екстракти висушували і випарювали до сухого залишку. Неоочищений продукт (2,45г) піддали хроматографії на силікагельній колонці (система AJ).

Одержали: 1,58г (51,7%) $R_f(\text{EtI})$ 0,28, MH^+ 883;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, $\log \epsilon$ 3,71

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm . 10,79, 10,37 (1H, s, 9-NOH), зникає при перемішуванні з D_2O ;

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ppm 6,25 (1H, d, H-11), 6,11 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (6H, s, N-Me, 2'''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 3,26 (3H, s, N-Me);

^{13}C -ЯМР (C_6D_6) δ ppm 171,8, 170,9 (s, C-1), 163,8, 159,0 (s, C-9), 143,2, 142,2 (d, C-11), 123,3, 115,3 (d, C-10), 104,7 (d, C-1', C-20), 99,6 (d, 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).

Приклад 3

12,13-дигідро-12,13-дигідрокси-тилозин (3'N-оксид) 20-диметилацеталь (3)

10,13-дигідро-13-гідрокси-тилозин 20-диметилацеталь (2,0г, 2ммоль) розчинили в метиленхлориді (30мл), додали м-хлорпербензойну кислоту 71% (2,18г, 9ммоль) та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин, після чого здійснили виділення, як описано в Прикладі 1.

Одержали: 0,67г (33%) $R_f(\text{EtI})$ 0,55, MH^+ 1012;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, $\log \epsilon$ 3,58

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 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, NMe, 2'''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 3,25 (3H, s, N-Me);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 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).

Приклад 4

12,13-дигідро-12,13-дигідрокси-десмікозин 20-диметилацеталь (4)

Сполуку 1 (1г, 1,15ммоль) розчинили у 35% етанолі (60мл), додали 3,1г NH_4Cl і, поступово, 1г Zn при підтриманні значення pH на рівні 5,0-5,5. Перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, після чого Zn виділили фільтруванням, та EtOH вилучили випарюванням за пониженого тиску. Водний розчин алкалізували до величини pH 8,5, після чого здійснили екстрагування хлороформом. Екстракти висушували й випарювали до сухого залишку.

Одержали: 0,83г (84,6%) $R_f(\text{EtI})$ 0,43, MH^+ 852;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, $\log \epsilon$ 3,91

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 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 -ЯМР (C_6D_6) δ 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).

Приклад 5

12,13-дигідрокси-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозин 20-диметилацеталь (5)

Спосіб А

Сполуку 1 (1г, 1,15ммоль) розчинили в етанолі (50мл), додали 0,5г 10% Pd/C і гідрогенізували протягом 8 годин під тиском водню 0,5МПа при кімнатній температурі, після чого каталізатор вилучали фільтруванням, а етанол випарювали до сухого залишку. Одержали: 0,88г (90%) $R_f(\text{EtI})$ 0,45, MH^+ 854;

не поглинає в УФ

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ppm 4,55 (1H, d, 1''), 4,52 (1H, m, H-20), 4,35 (1H, d, 1'), 3,60 (3H, s, 3'''OMe), 3,44 (3H, s, 2'''OMe), 3,34 (3H, s, 20-OMe), 3,29 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe_2);

^{13}C -ЯМР (CDCl_3) δ 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).

Спосіб В

Сполуку 1 (0,2г, 0,23ммоль) розчинили у 50мл фосфатного буфера (pH=5,4) і потім перенесли в гальванічний елемент з окремими анодним та катодним відділеннями. Ртутний резервуар використовувався в якості робочого електрода (катода), а графіт - в якості протиелектрода, і електрод з насиченої каломелі - як електрод порівняння. Реакцію проводили при постійному потенціалі -1,4 В відносно електрода з насиченої каломелі при кімнатній температурі впродовж 40 хвилин при втраті заряду 80Кл. Реакційний розчин алкалізували до pH 8,5 і екстрагували хлороформом. Екстракт промивали насиченим розчином NaHCO_3 і випарювали до сухого залишку.

Одержали: 0,16г (81,6%) $R_f(\text{EtI})$ 0,45, $R_f(\text{EtI})$ 0,43, MH^+ 854, спектральні характеристики такі самі, як у сполуки, що її одержали у спосіб 5А.

Приклад 6

12,13-дигідрокси-10,11,12,13-тетрагідро-десмікозин-9(E+Z) оксим 20-диметилацеталь (6)

Сполуку 2 (1г, 1,13ммоль) розчинили в етанолі (50мл), додали 0,5г 10% Pd/C і гідрогенізували протягом 9 годин під тиском водню 0,5МПа при кімнатній температурі, після чого каталізатор вилучали фільтруванням, а етанол випарювали до сухого залишку. Одержали: 0,85г (88%) $R_f(\text{EtI})$ 0,43, MH^+ 869;

не поглинає в УФ

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ ppm 10,69, 10,49 (1H, s, 9-NOH), зникає при перемішуванні з D_2O ;

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ ppm 4,51 (1H, d, 1''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,32 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (3H, s,

2'''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 2-51 (6H, s, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 172,5 (s, C1), 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).

Приклад 7

12,13-дигідро-12,13-дигідроокси-десмікозин-9(E+Z) оксим-20-диметилацеталь (7)

Сполуку 4 (2г, 2,34ммоль) розчинили у сухому піридині (25мл), додали солянокислий гідроксиламін (1,9г, 27,6ммоль) і перемішували у струмені азоту протягом 6 годин при кімнатній температурі. Виділення здійснювали як описано в Прикладі 2.

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

УФ (EtOH) λ_{max} 231 нм, log ε 3,97

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 10,77, 10,49 (1H, s, 9-NOH), зникає при перемішуванні з D₂O;

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 6,23 (1H, d, H-11), 6,09 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1'''), 4,50 (1H, m, H-20), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (3H, s, 2'''OMe), 3,36 (3H, s, 20-OMe), 3,32 (3H, s, 20-OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 171,9 (s, C-1), 163,6,159,2 (s, C-9), 148,7,143,8 (d, C-11), 123,6, 116,0 (d, C-10), 104,7 (d, C-1', C-20), 99,6 (d, C-1'''), 76,6 (s, C-12), 75,5 (d, C-13), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 54,0 (q, 20-OMe), 51,8 (q, 20-OMe), 40,3 (q, NMe₂).

Приклад 8

12,13-дигідро-12,13-дигідроокси-десмікозин-9(E+Z)оксим (8)

Сполуку 7 (0,5г, 0,58ммоль) розчинили в ацетонітрилі (5мл) та у 1% водному розчині трифтороцтової кислоти (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. До реакційної суміші додали хлороформ (8мл), і її алкалізували до pH 8,5. Здійснили ще одне екстрагування хлороформом. Об'єднані екстракти промили 1% розчином NaHCO₃, висушили й випарили до сухого залишку.

Одержали: 0,4г (85%) Rf(E1) 0,30, MH⁺ 821;

УФ (EtOH) λ_{max} 232 нм, log ε 3,47

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 10,75, 10,48 (1H, s, 9-NOH), зникає при перемішуванні з D₂O;

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 9,67 (1H, s, H-20), 6,24 (1H, d, H-11), 6,10 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1'''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (3H, s, 2'''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 203,1 (d, C-20), 172,9 (s, C-1), 163,2,159,6 (s, C-9), 148,7 (d, C-11), 123,8, 115,9 (d, C-10), 104,7 (d, C-1'), 99,6 (d, C-1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

Приклад 9

12,13-дигідро-12,13-дигідроокси-десмікозин (9)

Сполуку 4 (1г, 1,17ммоль) розчинили в ацетонітрилі (10мл) та у 1% водному розчині трифтороцтової кислоти (18мл), після чого здійснили гідроліз та виділення, як це описане в Прикладі 8.

Одержали: 0,75г (80%) Rf(E) 0,42, MH⁺ 806;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, log ε 3,79

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 9,68 (1H, s, H-20), 6,81 (1H, d, H-11), 6,39 (1H, d, H-10), 4,52 (1H, d, 1'''), 4,33 (1H, d, 1'), 3,61 (3H, s, 3'''OMe), 3,45 (3H, s, 2'''OMe), 2,50 (6H, s, NMe₂);

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 203,2 (s, C-9), 203,1 (d, C-20), 172,9 (s, C-1), 148,7 (d, C-11), 124,0 (d, C-10), 104,7 (d, C-1'), 99,6 (d, C1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 40,3 (q, NMe₂).

Приклад 10

12,13-дигідро-12,13-дигідроокси-десмікозин-20-оксим (10)

Сполуку 9 (0,5г, 0,62ммоль) розчинили в етанолі (10мл), додали піридин (0,3мл) і солянокислий гідроксиламін (0,043г, 0,62ммоль) та перемішували у струмені азоту протягом 1 години при кімнатній температурі. До реакційної суміші додали воду (10мл) та її алкалізували до pH 9 й випарили до 1/3 об'єму. Здійснили екстрагування хлороформом при pH 5,5 (5мл) та pH 9,0 (2x5мл). Об'єднані екстракти (pH 9) випарили до сухого залишку.

Одержали: 0,28г (55%) Rf(E1) 0,35, MH⁺ 821;

УФ (EtOH) λ_{max} 230 нм, log ε 3,67

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (1H, s, 20-NOH), зникає при перемішуванні з D₂O;

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

¹³C-ЯМР (CDCl₃) δ ppm 203,2 (s, C-9), 172,9 (s, C-1), 151,5 (d, C-20), 148,8 (d, C-11), 123,8 (d, C-10), 104,7 (d, C1'), 99,6 (d, C1'''), 61,3 (q, 3'''OMe), 57,4 (q, 2'''OMe), 40,3 (q, NMe₂).