

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

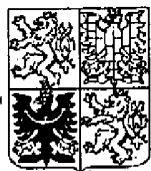
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

203-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 07. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.07.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/09285**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 05. 99**
(Věstník č. 5/99)

(86) PCT číslo: **PCT/FR97/01372**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/03530**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 H 17/08
A 61 K 31/70

(71) Přihlášovatel:

HOECHST MARION ROUSSEL, Puteaux, FR;

(72) Původce:

Agouridas Constantin Ing. chem., Nogent
sur Marne, FR;

Chanton Jean-François, Nogent sur Marne,
FR;

Denis Alexis, Paris, FR;

Pejac Jean-Marie, Bondy, FR;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

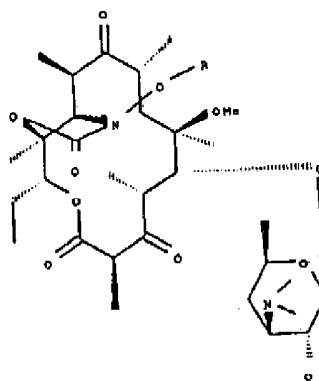
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát erythromycinu, způsob jeho pří-
pravy a farmaceutický prostředek, který
ho obsahuje**

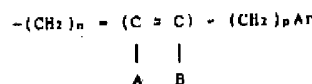
(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R
H, C₁₋₁₂alkyl, popřípadě substituovaný halo-
gen nebo skupinu obecného vzorce /CH₂/_mAr
nebo skupinou obecného vzorce /b/ kde zna-
mená m celé číslo 1 až 8, n a p které jsou stej-
né nebo různé, celé číslo 0 až 6, A a B které
jsou stejné nebo různé, vodík, halogen nebo
C₁₋₈alkyl a Ar popřípadě substituovaný aryl
nebo heteroaryl a Z H nebo zbytek C₁₋₁₈karboxylové kyseliny. Způsob výroby za-
hrnuje reakci výchozí látky s hydroxylaminem
nebo s hydroxylaminhydrohalogenidem, pří-
padně působení methanolizačního činidla v
poloze 2, následnou reakcí se sloučeninou R-
Hal, kde Hal znamená atom halogenu a R má
stejný význam jako symbol R s tou výjimkou,
že R neznámá atom vodíku a následnou
hydrogenací případně dvojně vazby skupiny
/a/ a/nebo působení činidla uvolňujícího
hydroxylovou skupinu v poloze 2. Sloučeniny

I jako účinné látky vhodné pro výrobu
farmaceutických prostředků majících
antibiotické působení na gram-positivní
bakterie a další choroboplodné zárodky.



(1)



(A)

CZ 203-99 A3

01-2896-98-Ho

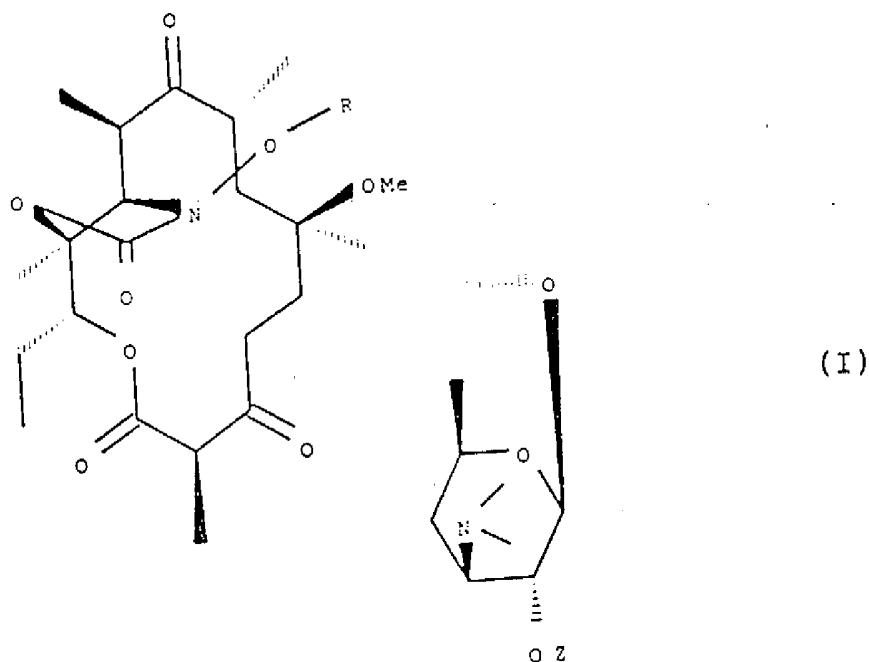
Derivát erythromycinu, způsob jeho přípravy a farmaceutický
 prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů erythromycinu, způsobu
 jejich přípravy a jejich použití jako antibiotik.

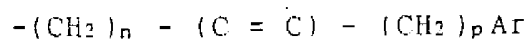
Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát erythromycinu obecného vzor-
 ce I



kde znamená

R atom vodíku, alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, popří-
 padě substituovanou atomem halogenu nebo skupinu obecného
 vzorce $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

m celé číslo 1 až 8,

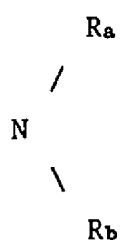
n a p které jsou stejné nebo různé, celé číslo 0 až 6,

A a B které jsou stejné nebo různé, atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s až 8 atomy uhlíku a

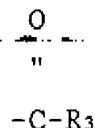
Ar popřípadě substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu a

Z atom vodíku nebo zbytek karboxylové kyseliny s až 18 atomy uhlíku.

Alkylovou skupinou se vždy míní skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová nebo terc.-butylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, decylová nebo dodecylová skupina. Atomem halogenu se myslí zvláště atom fluoru, chloru nebo bromu. Arylovou skupinou může být skupina fenylová nebo nftylová. Heteroarylovou skupinou může být skupina thienylová, furylová, pyrolylová, thiazolylová, oxazolylová, imidazolylová, thiadiazolylová, pyrazolylová nebo isopyrazolylová, pyridylová, pyrimidylová, pyridazinylová nebo pyrazinylová nebo také skupina indolylová, benzofuranylová, benzothiazolylová nebo chinolinylová. Arylová a heteroarylová skupina jsou popřípadě substituovány jedním nebo několika substituenty ze souboru zahrnujícího hydroxylové skupiny, atomy halogenu, nitroskupiny, skupiny $C \equiv N$, skupiny alkylové, alkenylové a alkinylové, O-alkylové, O-alkenylové a O-alkinylové, S-alkylové, S-alkenylové a S-alkinylové, N-alkylové, N-alkenylové a N-alkinylové obsahující vždy až 12 atomů uhlíku a popřípadě substituované jedním nebo několika atomy halogenu, skupinu obecného vzorce

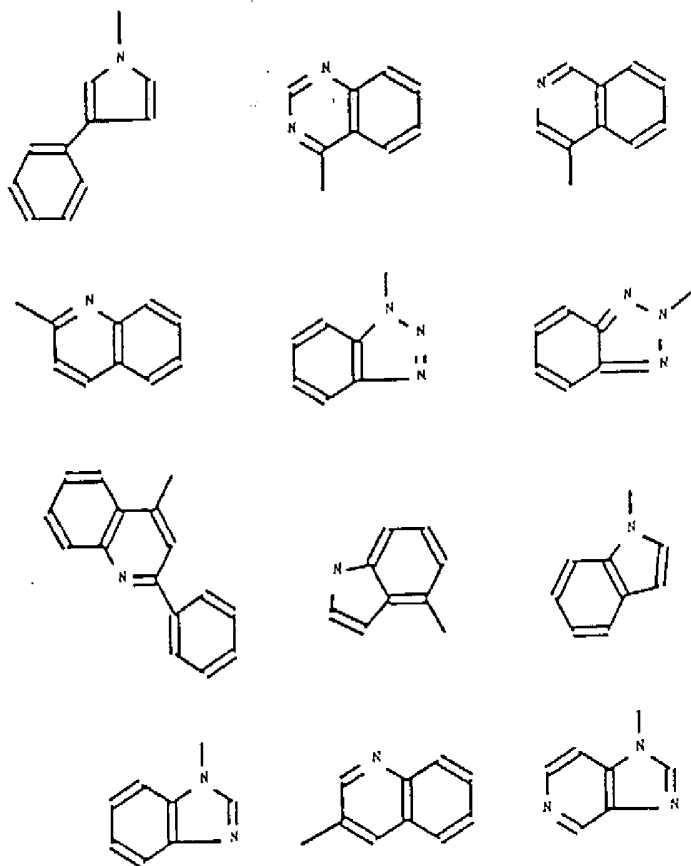


kde R_a a R_b , které jsou stejné nebo různé, znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce

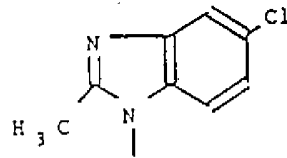
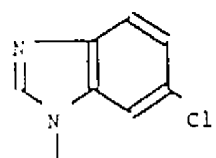
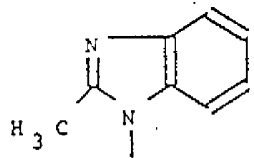
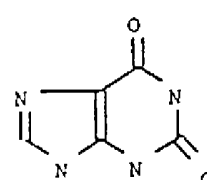
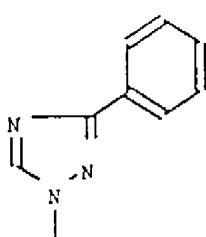
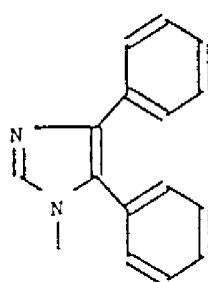
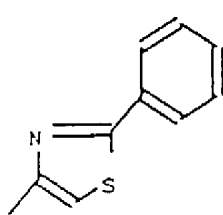
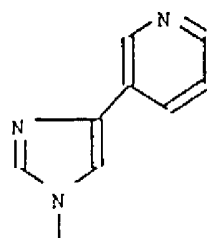
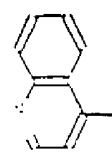
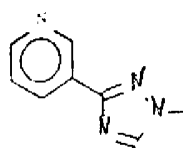
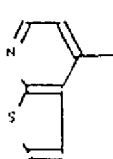
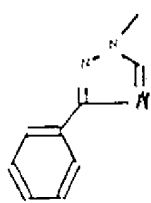
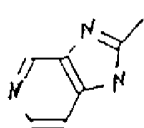
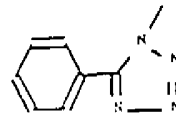
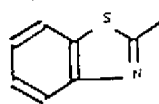
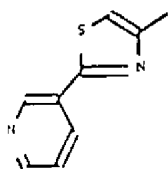
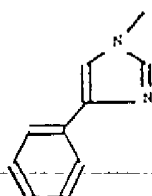
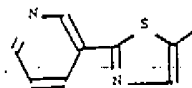
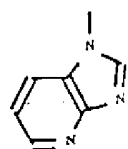
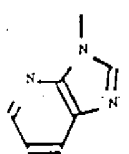
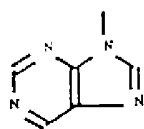
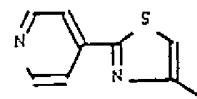
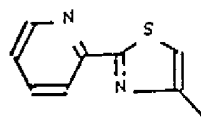
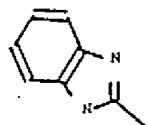
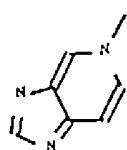


kde znamená R_3 alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, karboxylovou arylovou skupinu, O-arylovou skupinu nebo S-arylovou skupinu nebo heterocyklickou arylovou skupinu, pětičlennou nebo šestičlennou O-arylovou skupinu nebo S-arylovou skupinu obsahující jeden nebo několik heteroatomů, popřípadě substituovanou jedním nebo několika shora uvedenými substituenty.

Jakožto výhodné heterocyklické skupiny se uvádějí



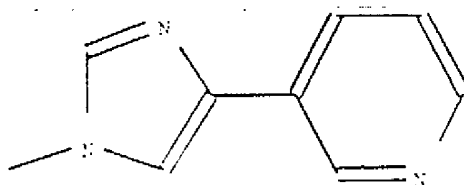
210199



a heterocyklické skupiny, uvedné v evropském patentovém spise číslo 487411, 596802, 676409 a 680967.

Uvedené skupiny jsou popřípadě substituovány jednou nebo několika shora uvedenými skupinami.

Vynález se týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, kde znamená Z atom vodíku, sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R atom vodíku, sloučenin obecného vzorce I, kde znamená R skupinu $(CH_2)_m Ar$, přičemž m a Ar mají shora uvedený význam, a zvláště sloučenin, kde znamená R skupinu $(CH_2)_m Ar$, přičemž m znamená číslo 3, 4, 5 nebo 6 a například sloučenin, kde znamená Ar 4-chinolinylovou skupinu popřípadě substituovanou na jednom a/nebo na druhém ze dvou chinolinových kruhů a zcela především kde Ar znamená nesubstituovanou 4-chinolinylovou skupinu nebo také sloučenin obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu



popřípadě substituovanou na jednom a/nebo na druhém ze dvou kruhů a zcela především kde znamená Ar nesubstituovanou skupinu.

Především se vynález týká sloučenin, jejichž příprava je popsána v příkladové části a zvláště sloučeniny popsané v příkladu 4.

Sloučeniny obecného vzorce I mají velmi dobré antibiotické působení na gram⁺ bakterie, jako jsou stafylokoky, streptokoky a pneumokoky.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se proto mohou používat jakožto léčiva při ošetřování infekcí způsobených citlivými choroboplodnými zárodky a zvláště stafylokoky jako stafylokokové, septikémie, maligní stafylokocie pleti a pokožky, pyodermatitidy, septických nebo hnisavých ran, vřídků, anthraxu, flegmón, erisipel a akne, stafylocie jako akutní primární nebo pochřipkové anginy, bronchopneumonie, pulmonární suppurace, streptokoky, jako je akutní angina, otitis, sinusitis a spála a pneumokoky, jako pneumonie, bronchitidy, bruce-losy, záškrtu a gonocokální infekce.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu jsou také aktivní proti infekcím způsobovaným choroboplodnými zárodky, jako jsou Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma nebo choroboplodnými zárodky rodu Mycobacterium.

Proto se vynález rovněž týká léčiv, zvláště antibiotických léčiv, produktů obecného vzorce shora definovaných, jakož také jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými minerálními nebo organickými kyselinami.

Především se vynález týká jakožto léčiv, zvláště antibiotických léčiv sloučenin objasněných v příkladové části.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jedno shora definované léčivo jakožto účinnou látku.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou podávat orálně, rektálně, parenterálně nebo místně například topicky na pokožku a na sliznice, výhodné je však podávání orální cestou.

Mohou být pevné nebo kapalné a mohou mít farmaceutickou

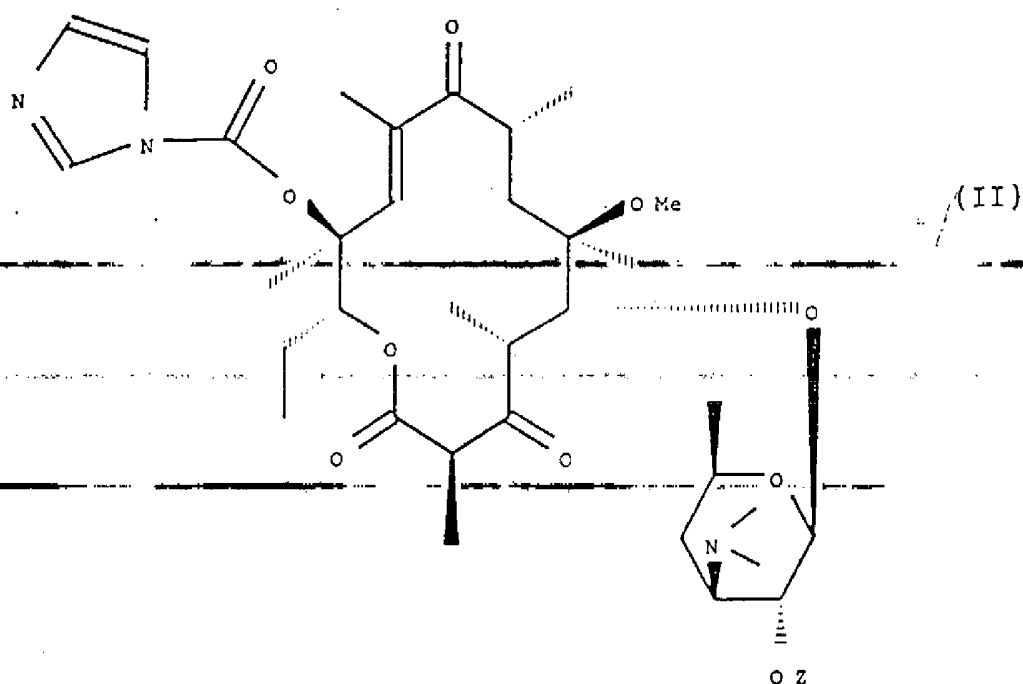
formu běžně používanou v humánní medicíně, jako jsou například talety, cukrem povlečené tablety, kapsle, granule, čípky, vstřikovatelné prostředky, masti, krémy a gely. Takové farmaceutické prostředky se připravují o sobě známými způsoby. Účinná látka nebo účinné látky se mohou zpracovávat s běžně používanými excipienty, používanými ve farmaceutických prostředcích, jako jsou mastek, arabská klovatina, laktóza, škrob, stearát hořečnatý, kakaové máslo, vodné nebo nevodné nosiče, mastné látky živočišného nebo rostlinného původu, deriváty parafinu, glykoly, různá smáčedla, dispergační činidla nebo emulgátory a konzervační činidla.

Tyto farmaceutické prostředky mohou mít také podobu prášků určených k přímému rozpouštění ve vhodném nosiči, například v apyrogenické sterilní vodě.

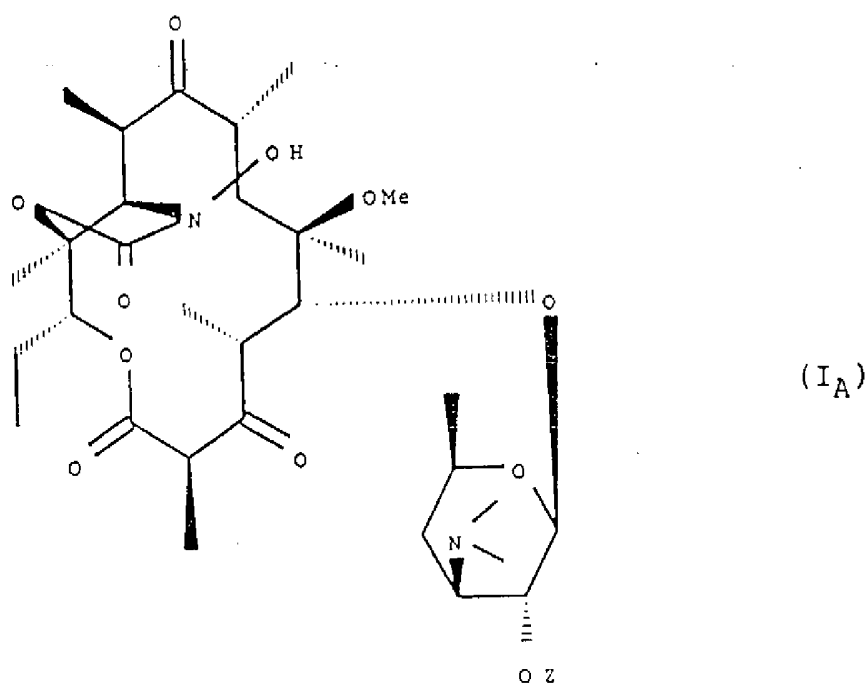
Podávaná dávka se mění v závislosti na ošetřované nemoci, na ošetřovaném jedinci, na cestě podání a na případném prostředku. Může být například 50 až 500 mg na den při orálním podání pro dospělé v případě účinné látky podle příkladu 4.

Sloučeniny obecného vzorce II, používané jako výchozí látky jsou popsány a jsou předmětem evropské zveřejněné přihlášky vynálezu číslo O 596802.

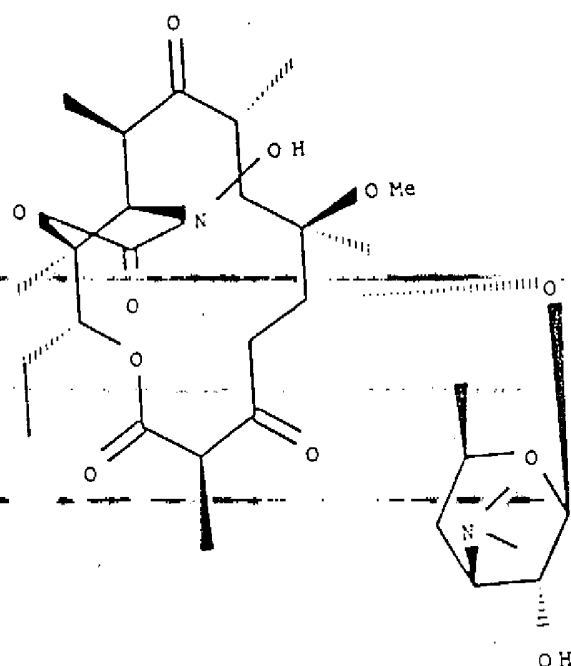
Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



kde Z má shora uvedený význam, nechává reagovat s hydroxylaminem nebo s hydroxylaminhydrohalogenidem a získaná sloučenina obecného vzorce I_A



kde Z má shora uvedený význam, se popřípadě podrobuje působení methanolyzačního činidla v poloze 2' za získání odpovídající sloučeniny obecného vzorce I_B, kde znamená Z atom vodíku



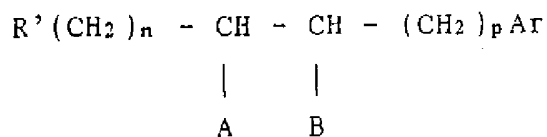
(I_B)

načež se sloučenina obecného vzorce I_A nebo I_B nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

R'Hal

(III)

kde má R' stejný význam jako shora uvedeno pro symbol R s tou výjimkou, že neznamená atom vodíku a Hal znamená atom halogenu, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I_C, která se popřípadě podrobuje působení hydrogenačního činidla případné dvojné vazby skupiny



a/nebo působení činidla, které uvolňuje hydroxylovou skupinu v poloze 2'.

Vynález se také týká sloučenin obecného vzorce III, jejichž způsob přípravy je popsán v příkladové části.

Výhodně se způsob podle vynálezu

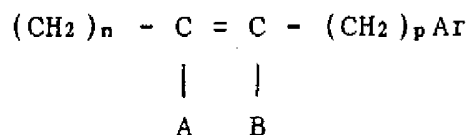
- provádí v přítomnosti nadbytku hydroxylaminu nebo hydroxylaminhydrohalogenidu v rozpouštědle, jako je acetonitril, dioxan, dimethylformamid, tetrahydrofuran, dimethoxyethan nebo dimethylsulfoxid,

- hydroxylová skupina v poloze 2' se uvolňuje methanolýzou,

- esterifikace v poloze 2' se provádí o sobě známými způsoby, symbol Hal v obecném vzorci III znamená s výhodou atom bromu, chloru nebo jodu,

- reakce sloučeniny obecného vzorce Ia a III se provádí v přítomnosti hydridu sodného,

- případná readukce řetězce



se provádí za použití vodíku v přítomnosti katalyzátoru, jako je palladium, platina a stejně dobře v přítomnosti nebo v nepřítomnosti kyseliny jako je chlorovodíková kyselina nebo octová kyselina.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

11,12-Dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl(hydro-

xyimino))erythromycin

Přidá se 200 cm³ acetonitrilu a 20 g 11-deoxy-10,11-didehydro-3-de((2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy))-12-O-(11H-imidazol-1-yl)karbonyl)-6-O-methyl-3-oxoerythromycin-2'-acetátu do roztoku obsahujícího 5,9 g hydroxylaminhydrochloridu a 20 cm³ vody. Míchá se po dobu tří hodin, odpaří se k suchu, zbytek se vyjme do methanolu a míchá se opět po dobu 20 hodin při teplotě okolí. Odpaří se k suchu, zbytek se vyjme do methylenchloridu, roztok se promyje vodou, extrahuje se ethylacetátem, vysuší se a odpaří se k suchu. Získá se 17,4 g produktu, který se chromatografuje na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému AcOEt-TEA-MeOH (98-0,75-0,75). Získá se 2,06 g žádaného produktu chromatografií za použití jako elučního činidla systému isopropyl-ether-TEA-MeOH (90-5-5). Získá se žádaný produkt.

NMR spektrum (400 Mhz v CDCl₃) ppm

0,88:CH₃CH₂; 1,2: 8 Me; 1,25: 5' Me; 1,31: 4 Me; 1,39: 2 Me; 1,33-1,49: 6 a 12 Me; 1,55 a 1,94: CH₂ v poloze 13; 1,67 a 1,89: CH₂ v poloze 7; 1,67: CH₂ v poloze 3'; 2,27: N(Me)₂; 2,46: H3'; 2,68: 6 OMe; 2,72: H8; 3,04:H4; 3,14: H10; 3,18: H2'; 3,57: H5'; 3,82: H11; 3,84:H2; 4,26: H5; 4,35: H1'; 5,14: H13.

Příklad 2

(E) 11,12-Dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl-(((3-fenyl-2-propenyl)oxy)imino))erythromycin

Roztok, obsahující 328 mg produktu podle příkladu 1 a 4 cm³ dimethylformamidu se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se 41 mg hydridu sodného v podobě 60% v oleji. Míchá se po dobu 15 minut při teplotě 0 °C a přidá se 113 mg cinnamylbromidu

v roztoku ve 2 ml dimethylformamidu na siliporitu. Reakční směs se vlije na led, extrahuje se methylenchloridem, roztok se promyje vodou, vysuší se a odpaří se k suchu. Získá se 420 mg-produktu, který se čistí chromatografují na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému isopropylether-triethylamin-methanol (9-O,4-O,4). Získá se žádaný produkt.

NMR spektrum (300 Mhz v CDCl_3) ppm

0,74: CH_3CH_2 ; 1,14: 8 a 10 Me; 1,24: 5' Me; 1,31: 4 Me; 1,41 a 1,49: 6 a 12 Me; 1,39: 2Me; 1,50 a 1,82: CH_2 v poloze 14; 1,25 a 1,68: CH_2 v poloze 4'; 2,29: $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,48: H_3' ; 2,80: H_8 ; 2,83: 6 OMe; 3,03: H_{10} ; 3,19: H_2' ; 3,54: H_5' ; 3,84: H_2 ; 4,18: H_{11} ; 4,24: H_5 ; 4,29: H_1' ; 4,52 a 4,61: OCH_2CH_3 ; 5,11: H_{13} ; 6,40 a 6,76: E ethylenické; 7,2 až 7,43: aromatické.

Příklad 3

11,12-Dideoxy-3-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl-((3-fenylpropoxy)imino))erythromycin

Směs, obsahující 57 mg produktu podle příkladu 2, 15 ml ethylacetátu a 8 mg palladia na uhlí se zavede do prostředí vodíku a míchá se po dobu dvou hodin, směs se zfiltruje, promyje se ethylacetátem a odpaří se k suchu. Získá se 56 mg produktu, který se čistí chromatografují na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému isopropylether-triethylamin-methanol (9-O,45-O,45). Získá se 45 mg žádaného produktu.

NMR spektrum (CDCl_3) ppm

0,89: CH_3CH_2 ; 1,13-1,15-1,24-1,29-1,36: CH_3CH ; 1,37-1,50: 6 a 12 Me; 1,99: centrální CH_2 ; 2,27 $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,46: H_3' ; 2,69: 6 OMe; 2,74: CH_2Ph a H_8 ; 2,97: H_{10} ; 3,08: H_4 ; 3,17: H_2' ; 3,52: H_5' ; 3,82: H_2 ; 3,90 a 3,98: $\text{CH}_2\text{O-N}$; 4,20: H_5 ; 4,21: H_{11} ; 4,26: H_1' ; 5,12: H_{13} ; 7,10 až 7,30: fenyl.

Příklad 4

11,12-Dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl-(3-(4-chinolinyl)propoxy)imino))erythromycin

Způsobem podle příkladu 2 se ze sloučeniny podle příkladu 1 a z produktu podle přípravy 1 získá žádaný produkt o teplotě tání 224 °C.

NMR spektrum (CDCl₃) ppm

0,88: CH₃CH₂; 1,13: 8 Me; 1,18: 10 Me; 1,23: 5' Me; 1,29: 4 Me; 1,35: 2Me; 1,34-1,51: 6 a 12 Me; 1,25 a 1,69: CH₂ v poloze 4'; 1,59 a 1,92: CH₂ v poloze 7; 2,13: centrální CH₂ řetězce; 2,28: N(Me)₂; 2,45: H3'; 2,68: 6 OMe; 2,72: H8; 3,05: H10; 3,07: H4; 3,17: H2'; 3,28: CH₂C=; 3,52: H5'; 3,89: H2; 4,01 a 4,08: CH₂ONC=O; 4,16: H11; 4,20: H5; 4,27: H1'; 5,12: H13; 7,33-7,56-7,69-8,10-8,80: chinolin.

Příklad 5

11,12-Dideoxy-3-de((2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy)-6-O-methyl-3-oxo-12,11-(oxykarbonyl-(3-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)propoxy)imino))erythromycin

Způsobem podle příkladu 2 se ze sloučeniny podle příkladu 1 a z produktu podle přípravy 2 získá žádaný produkt.

NMR spektrum (CDCl₃) ppm

0,88: CH₃CH₂; 1,15: 10 Me; 1,17: 8 Me; 1,24: 5' Me; 1,29: 4 Me; 1,35: 2Me; 1,37-1,51: 6 a 12 Me; 1,30 a 1,75: CH₂ v poloze 4'; 1,62 - 1,72: CH₂ v poloze 4'; 1,62 - 1,72: CH₂ v poloze 7; 1,60 - 1,92: CH₂ v poloze 14; 2,17: centrální CH₂; 2,29: N(Me)₂; 2,48: H3'; 2,68: 6 OMe a H8; 3,06: H3; 3,08: H10; 3,19: H2'; 3,53: H5'; 2,83: H2; 3,98: CH₂-N; 4,05: H11; 4,21:

H5; 4,27: H1'; 4,15 aaaaaaaž 4,40: NO-CH₂; 5,09: H13; 7,49 a 7,68: imidazol; 7,29-8,1-8,46-8,90: pyridin.

Příprava 1

4-(3-Jodpropyl)chinolin

Stupeň A

Ethyl-4-(3-chlorpropyl)-2-(diethoxyfosfinyl)-1(2H)-chinolin-karboxylát

Roztok 7,0 g ethyl-2-(diethoxyfosfinyl)-1(2H)-chinolin-karboxylátu a 70 ml tetrahydrofuranu se ochladí na teplotu -65 °C. Přidá se 17,6 ml butyllithia a 4 ml bromchlorpropanu v průběhu 15 minut. V míchání se pokračuje po dobu 3 hodin 30 minut, reakční směs se vlije do 50 ml směsi ledu a vody, reakční směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se vodou, vysuší se a odpaří se k suchu. Získá se produkt, který se čistí chromatografií na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému cyklohexan-ethylacetát (4-6). Získá se 6,541 g žádaného produktu.

NMR spektrum (250 Mhz v CDCl₃) ppm

0,98-1,19-1,33: CH₃; 2,01: centrální CH₂; 2,55 - 2,85: =CH₂; 3,59: CH₂-CH₂-X; 3,71 až 4,14: CH₂ z POEt; 4,30: CH₂ z CO₂Et; 4,30: CH₂ z CO₂Et; 5,57: P-CH; 5,92: =CH-CH₂-P; 7,11-7,26-7,60: aromatické.

Stupeň B

4-(3-Chlorpropyl)chinolin

Míchá se 6,5 g produktu ze stupně A, 65 cm³ ethylalkoholu a 65 cm³ 2N roztoku sody při teplotě 120 °C po dobu dvou

hodin. Po odpaření se extrakce provádí etherem, směs se promyje vodou, vysuší se a odpaří se k suchu. Získá se 1,87 g produktu, který se chromatografuje na oxidu křemičitém za použití

— jako elučního činidla systému methylenchlorid-ethylacetát (8—

2). Získá se 0,617 g žádaného produktu.

NMR spektrum (CDCl_3) ppm

2,24: centrální CH_3 ; 3,27: $\text{CH}_2\text{C}=\text{}$; 3,62: $\text{CH}_2\text{-X}$; 7,28-7,59-7,72-
8,06-8,13-8,83: chinolin.

Stupeň C

4-(3-Jodpropyl)chinolin

Směs 268 mg produktu ze stupně B, 5 ml acetonu, 1,042 g jodidu sodného a 30 mg tetrabutylamoniumjodidu se míchá při teplotě 60 °C po dobu čtyř hodin. Aceton se odpaří, zbytek se vyjme do methylenchloridu, promyje se 10% roztokem siřičitanu sodného, vysuší se a odpaří se k suchu. Získá se 3,91 g žádaného produktu.

Příprava 2

3-[1-(3-Brompropyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin

Roztok obsahující 400 mg 3-(1H-imidazol-4-yl)pyridinu, 3 ml dimethylformamidu a 132 mg hydridu sodného v podobě 60% v oleji se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 60 °C. Po kapkách se přidá roztok 3,22 g dibrompropanu ve 2 ml dimethylformamidu. V míchání se pokračuje po dobu jedné hodiny při teplotě okolí, směs se vlije do ledově chladné vody, extrahuje se ethylacetátem, vysuší se a odpaří se k suchu. Získaný produkt se chromatografuje na oxidu křemičitém za použití jako elučního činidla systému methylenchlorid-methanol (9-1). Získá se 306 mg žádaného produktu.

Složení farmaceutických prostředků objasňuje následující příklad:

produkt podle příkladu 4 150 mg
excipient s.q.f. 1 g
Excipient obsahuje škrob, mastek a stearat hořečnatý.

Farmakologická studie produktů podle vynálezu

Připraví se série zkumavek, ve kterých je obsaženo stejné množství sterilního živného prostředí. Do každé zkumavky se přidá zvyšující se množství studovaného produktu a pak se každá zkumavka naočkuje bakteriálním kmenem. Inkubuje se 24 hodin v zahřáté komoře o teplotě 37 °C, inhibice růstu se hodnotí prosvícením, čímž je možno stanovit minimální inhibiční koncentraci (M.I.C.), vyjádřenou v mg/cm³.

V tabulce uvedené výsledky se získají s produktem podle příkladu 4 (přičemž se odečtení provádí po 24 hodinách).

GRAM⁺ bakteriální kmeny

Staphylococcus aureus 011UC4	0,04
Staphylococcus aureus 011G025I	0,15
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,15
Streptococcus pyogenes	≤ 0,02
group A 02A1UC1	
Streptococcus agalactiae	≤ 0,02
group B 02B1HT1	
Streptococcus faecalis	≤ 0,02
group D 02D2UC1	
Streptococcus faecium	≤ 0,02
group D 02D3HT1	
Streptococcus sp	≤ 0,02
group G 02G0GR5	
Streptococcus mitis 02mitCB1	0,04

21.01.99

Streptococcus agalactiae	0,08
group B 02B1SJ1	
Streptococcus pneumoniae 032UC1	$\leq$ 0,02
Streptococcus pneumoniae 030SJ5	0,04

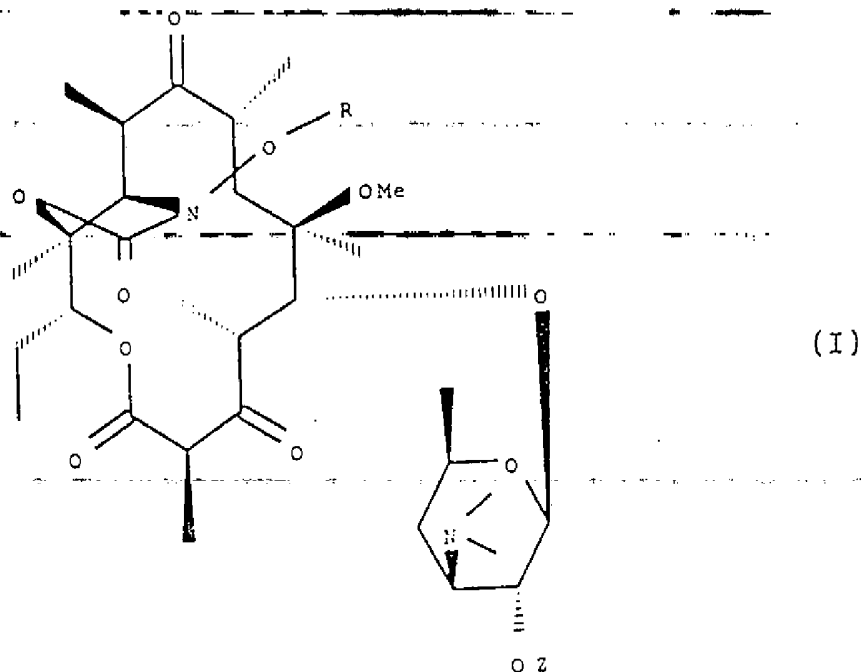
Kromě toho produkt podle příkladu 4 jeví užitečnou účinnost na gram⁻ bakteriální kmeny: Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 a 351GR6.

Průmyslová využitelnost

Derivát erythromycinu jakožto antibioticky účinná látka pro výrobu farmaceutických prostředků.

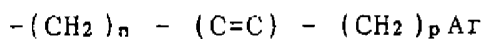
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát erythromycinu obecného vzorce I



kde znamená

R atom vodíku, alkylovou skupinu s až 12 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou atomem halogenu nebo skupinu obecného vzorce $(CH_2)_mAr$ nebo skupinu obecného vzorce



kde znamená

m celé číslo 1 až 8,

n a p které jsou stejné nebo různé, celé číslo 0 až 6,

A a B které jsou stejné nebo různé, atom vodíku nebo atom halogenu nebo alkylovou skupinu s až 8 atomy uhlíku

Ar popřípadě substituovanou arylou nebo heteroarylo-
vou skupinu a

Z atom vodíku nebo zbytek karboxylové kyseliny s až 18 atomy uhlíku.

2. Derivát erythromycinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená Z atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 1 uvedený význam.

3. Derivát erythromycinu podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená R atom vodíku a ostatní symboly mají v nároku 1 nebo 2 uvedený význam.

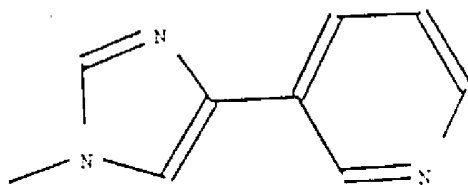
4. Derivát erythromycinu podle nároku 1, 2 nebo 3 obecného vzorce I, kde znamená R skupinu $(CH_2)_m Ar$, m a Ar má v nároku 1 uvedený význam a ostatní symboly mají v nároku 1, 2 nebo 3 uvedený význam.

5. Derivát erythromycinu podle nároku 4 obecného vzorce I, kde znamená R skupinu $(CH_2)_m' Ar$, kde znamená m' číslo 3, 4, 5 nebo 6 a ostatní symboly mají v nároku 4 uvedený význam.

6. Derivát erythromycinu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu 4-chinolinyllovou popřípadě substituovanou na jednom a/nebo na druhém ze dvou chinolinových kruhů a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam.

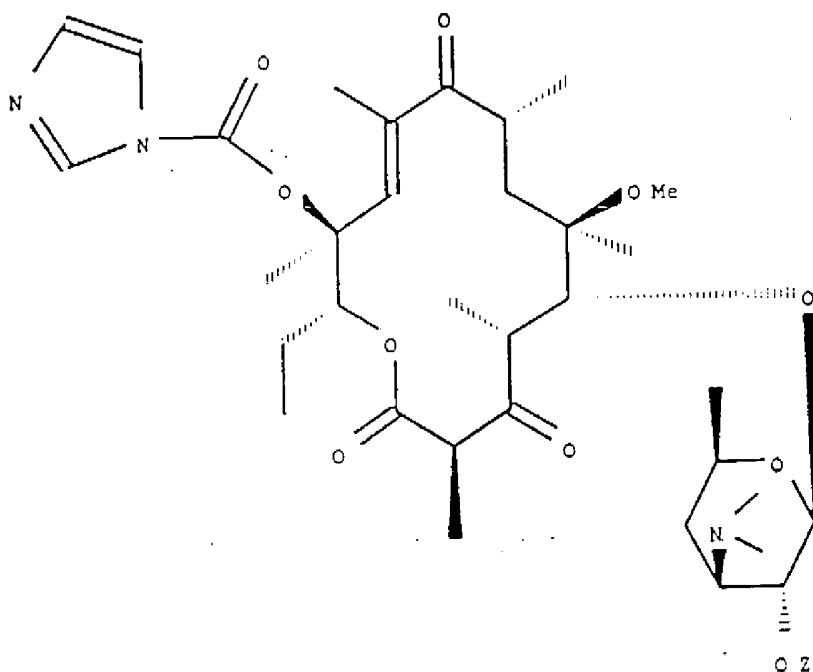
7. Derivát erythromycinu podle nároku 6 obecného vzorce I, kde znamená Ar nesubstituovanou skupinu 4-chinolinyllovou a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam.

8. Derivát erythromycinu podle nároku 5 obecného vzorce I, kde znamená Ar skupinu vzorce



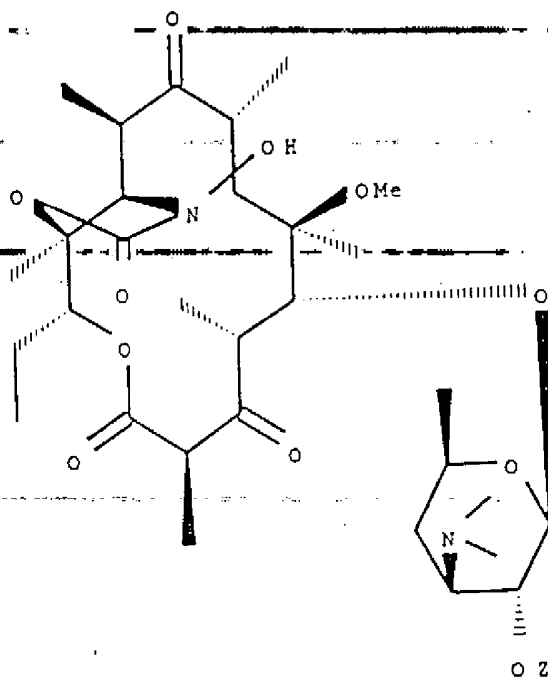
popřípadě substituovanou na jednom a/nebo na druhém ze dvou kruhů a ostatní symboly mají v nároku 5 uvedený význam.

13. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1 až 10 obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



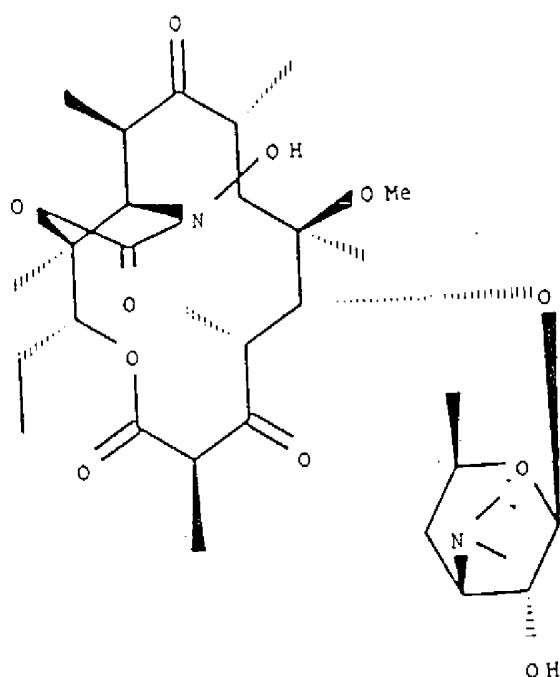
(II)

kde Z má shora uvedený význam, nechává reagovat s hydroxylami-
nem nebo s hydroxylaminhydrohalogenidem a získaná sloučenina
obecného vzorce I_A



(I_A)

kde Z má shora uvedený význam, se popřípadě podrobuje působení
methanolizačního činidla v poloze 2' za získání odpovídající
sloučeniny obecného vzorce I_B, kde znamená Z atom vodíku



(I_B)

a sloučenina obecného vzorce Ia nebo Ib se nechává reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde má R' stejný význam jako shora uvedeno pro symbol R s tou výjimkou, že neznamená atom vodíku a Hal znamená atom halogenu a získaná sloučenina obecného vzorce Ic se popřípadě podrobuje působení hydrogenačního činidla případně dvojné vazby skupiny



a/nebo působení činidla, které uvolňuje hydroxylovou skupinu v poloze 2'.

14. Sloučenina obecného vzorce III, kterou je 4-(3-jodpropyl)chinolin nebo 3-[1-(3-brompropyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin jakožto meziprodukt pro způsob podle nároku 13.