



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235343

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 H 17/08

(22) Přihlášeno 21 02 83
(21) (PV 8673-83)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 02 82
(29480/1982) Japonsko

(40) Zveřejněno 31 08 84

(45) Vydáno 15 01 87

(72) Autor vynálezu

OMURA SATOSHI, NAKAGAWA AKIBA, TOKIO (JAPONSKO)

(73) Majitel patentu

SATOSHI OMURA, TOKIO (JAPONSKO)

(54) Způsob výroby derivátů 20-aminotylosinu

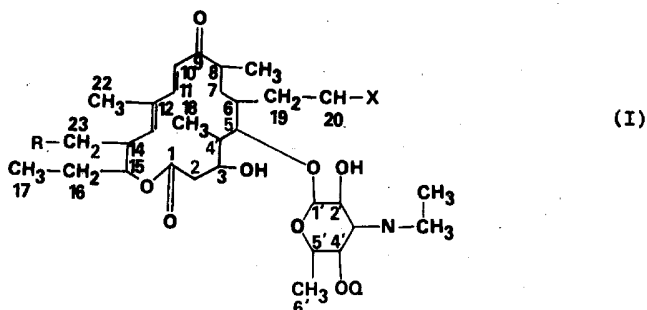
Předmětem vynálezu je způsob výroby nových makrolidních antibiotik ze skupiny 20-aminoderivátů tylosinu a podobných makrolidních látek, které jsou účinné proti bakteriím a mykoplasmatům.

Vynález se týká způsobu výroby makrolidního antibiotika, zejména nových sloučenin, které jsou podobné známému léčivu tylosinu, který je popsán například v Tetrahedron Letters, 2339 (1970) a US patentu č. 3 178 341. V nových sloučeninách je poloha 20 makrolidního systému substituována aminoskupinou.

Přestože tylosin je velmi cenná látka, je stále zapotřebí vyvíjet další antibiotika jednak proto, že by bylo zapotřebí získat deriváty ještě účinnější nebo s ještě širším spektrem účinnosti, jednak z toho důvodu, že u mikroorganismů snadno dochází ke vzniku resistance. Chemické modifikace makrolidních antibiotik tylosinového typu však jsou velmi obtížné. Z tohoto důvodu většina vědeckých pracovníků se snaží najít nové mikroorganismy, které by produkovaly příbuzné sloučeniny.

Nyní bylo neočekávaně zjištěno, že aldehydovou skupinu v poloze 20 v systémech, které jsou podobné tylosinu je možno převést reduktivní snímací aminací na aminoskupinu, aniž by přitom došlo k současnému rozrušení makrolidního systému. Mimoto tyto deriváty mají velmi dobrou antibiotickou účinnost.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nového makrolidního antibiotika obecného vzorce I

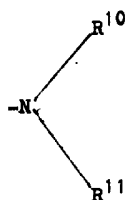


kde

R znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo mycinosyloxyskupinu,

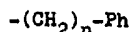
Q znamená atom vodíku,

X znamená skupinu obecného vzorce



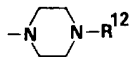
kde

(i) R^{10} a R^{11} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo cykloalkylový zbytek o 3 až 10 atomech uhlíku nebo skupina obecného vzorce



kde

- R znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a
 Ph znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu, alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,
 (ii) jediný substituent R^{10} nebo R^{11} znamená skupinu obecného vzorce



kde

R^{12} znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, druhý je definován podle odstavce i) nebo

(iii)

R^{10} a

R^{11} tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, přičemž dalším heteroatomem je kyslík nebo dusík, jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných soli a acylesterů, které jsou účinnými antibiotiky.

Přestože pro svrchu uvedený strukturní vzorec není uvedena žádná stereochemická konfigurace, je zřejmé, že stereochemie je stejná jako v případě tylosinu. Aminocukrem je mylaminóza.

Pod pojmem "cykloalkylový zbytek o 3 až 10 atomech uhlíku" se rozumí skupiny s uhlíkatým kruhem o 3 až 10 atomech uhlíku jako cyklobutyl, cyklohexyl, cyklooktyl a adamantyl. Obdobně pod pojmem "alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku" se rozumí alkylové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 4 atomech uhlíku jako methyl, ethyl, n-propyl a isopropyl.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, v nichž R znamená mycinosyloxyskupinu.

V případě, že R^{10} a R^{11} vytváří heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech s kyslíkem nebo dusíkem jako dalším heteroatomem, je možno uvést jako typické příklady těchto zbytků piperazinový nebo morfolinový zbytek. Heterocyklický kruh musí obsahovat dva heteroatomy, přičemž je s výhodou nasycený.

Další skupinou zajímavých sloučenin, které je možno uvést, jsou látky, v nichž X znamená aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, anilinovou skupinu, N-methylanilinovou skupinu, o-ethoxykarbonylanilinovou skupinu, benzylaminoskupinu, aminobenzylaminoskupinu, halogenbenzylaminoskupinu, cyklohexylaminoskupinu a morfolinovou skupinu.

Jako výhodné sloučeniny, které je možno získat způsobem podle vynálezu lze uvést následující látky:

20-deoxo-20-(N-benzylamino)demýkarosyltylosin a

20-deoxo-20-(N-morfolino)demýkarosyltylosin

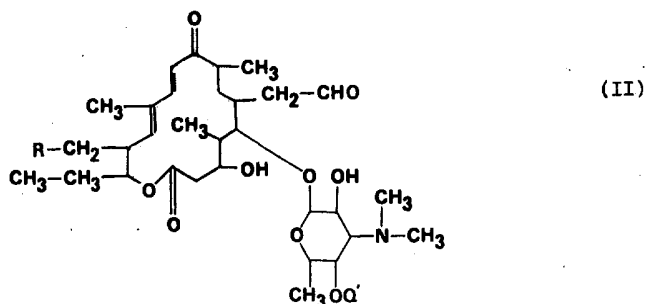
a jejich z farmaceutického hlediska přijatelné soli a acylestery.

Makrolidy obecného vzorce I obsahují aminoskupiny v poloze 20 a 3' a mohou tvořit adiční soli s kyselinami. Tyto soli, v případě, že jsou netoxické, je možno použít při chemoterapii u teplokrevných živočichů, například z farmaceutického hlediska přijatelné soli je možno užít jako antibiotika.

Typickými solemi tohoto typu jsou soli, vznikající běžnými reakcemi s organickými i anorganickými kyselinami, jako jsou kyselina sírová, chlorovodíková, fosforečná, octová, šťavelová, citronová, mléčná, maleinová, fumarová, palmitová, žlučová, pamoová, mucinová, D-glutamová, d-kafrová, glutarová, glykolová, fthalová, vinná, mravenčí, laurová, stearová, salicylová, methansulfonová, benzensulfonová, sorbinová, pikrová, benzoová a skořicová.

Z farmaceutického hlediska přijatelné acylestery jsou s výhodou ty látky, které jsou odvozené od monokarboxylové kyseliny o 2 až 7 atomech uhlíku, například kyseliny octové, propionové, máslé nebo isovalerové.

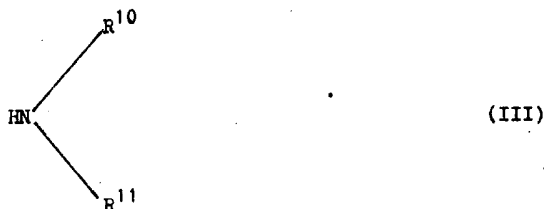
Sloučeniny obecného vzorce I v nichž Q' znamená mycarosyloxyskupinu je možno získat reduktivní aminací aldehydu obecného vzorce II



kde

R má svrchu uvedený význam, a
Q' znamená mycarosyloxyskupinu

při použití aminačního činidla obecného vzorce III



kde

R¹⁰ a R¹¹ mají svrchu uvedený význam,

nebo některé z jeho adičních solí s kyselinami.

Reduktivní aminace se s výhodou provádí při použití kyanoborohydridu obecného vzorce MBH₃CN, v němž M znamená kov ze skupiny Ia nebo amonný ion, přičemž nejvýhodnější látkou je kyanoborohydrid sodný.

Jako rozpouštědlo se k provedení reakce obvykle užije inertní polární organické rozpouštědlo, například alkanol o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methanol. Typické reakční teploty se pohybují v rozmezí 0 až 60 °C, výhodné rozmezí je 20 až 40 °C. Reakce se obvykle provádí při neutrálním pH v rozmezí 6 až 8.

Reakce se obvykle provádí při použití přebytku reakční složky obecného vzorce III, obvykle bází o 2 až 3 ekvivalenty. Při provádění reakce se s výhodou užívá také dehydratačních činidel, například molekulového síta 4A nebo bezvodého síranu sodného nebo hořečnatého.

Reduktivní aminaci je také možno provádět redukcí aldehydové funkce v poloze 20 na odpovídající hydroxymethylderivát. Získaný hydroxymethylderivát se pak modifikuje tak, že se hydroxymethyllová skupina převede na skupinu $-CH_2L$, v níž L znamená snadno odštěpitelnou skupinu, kterou je možno snadno odstranit působením aminačního činidla obecného vzorce III. Podle jednoho provedení způsobu podle vynálezu je například možno převést hydroxylovou skupinu v poloze 20 na trifluormethansulfonylovou skupinu, kterou je možno popřípadě dále převést a nahradit atomem jodu. Podle druhého provedení je možno vytvořit jodovaný derivát přímo adicí jodu, rozpouštěného ve vhodném rozpouštědle jako dimethylformamid k roztoku 20-hydroxymethylderivátu a trifenylfosfinu v dusíkové atmosféře.

Snadno odštěpitelnou skupinu v poloze 20, to jest atom jodu, trifluormethansulfonylovou skupinu a podobně je pak možno nahradit reakcí s aminačním činidlem ve vhodném organickém rozpouštědle, například acetonitrilu za vzniku sloučeniny obecného vzorce I.

Hydrolyza sloučenin obecného vzorce I, v němž Q znamená mykarózu a/nebo R znamená mycinosyloxy skupinu se provádí běžným způsobem, popsáním v US patentovém spisu č. 3 459 853.

Je například možno mykarózu hydrolytickým způsobem rozštěpit při pH nižším než 4, s výhodou při pH 0,5 až 2,0 při teplotě 0 až 60 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Toto hydrolytické odštěpení je možno provést působením silného vodného roztoku anorganické kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo sírové nebo silnou organickou kyselinou, například kyselinou p-toluensulfonovou.

Obdobně zbytek mycinózy je rovněž možno hydrolyticky odštěpit, přestože je nutno užít méně mírných podmínek a je zapotřebí dbát toho, aby nedošlo k rozrušení makrolidního systému. Je nutno užít delší reakční dobu a udržovat pH v rozmezí 1,5 až 2,5. Je také zapotřebí užít vyšší teploty v rozmezí 80 až 130 °C, s výhodou 90 °C až teplotu varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Protože odštěpení mycinózy je obtížnější, sloučenina obecného vzorce I, v němž R znamená hydroxylovou skupinu se nejvýhodněji připraví reduktivní aminací výchozí látky obecného vzorce II, v němž R znamená hydroxyskupinu.

V případě potřeby je možno sloučeniny obecného vzorce I esterifikovat na acylesterové deriváty působením acylačních činidel běžnými způsoby. Vhodnými organickými rozpouštědly pro toto použití jsou pyridin a triethylamin.

Acylačním činidlem může být aktivovaný derivát karboxylové kyseliny, například anhydrid nebo halogenid karboxylové kyseliny o 2 až 7 atomech uhlíku. Obdobným způsobem je možno získat z farmaceutického hlediska přijatelné soli svrchu uvedených antibiotik jejich převedením na tyto soli známým způsobem.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby makrolidního antibiotika obecného vzorce I, jeho z farmaceutického hlediska přijatelné soli nebo acylestery, vyznačující se tím, že se

a) odštěpí cukr mykaróza z makrolidního antibiotika obecného vzorce I', v němž Q' znamená mykarózu hydrolýzou v kyselém prostředí za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená atom vodíku a

b) popřípadě se esterifikuje a/nebo převede na sůl takto získaný výsledný produkt.

Aldehydy obecného vzorce jsou známé sloučeniny a jejich výroba je uvedena například v US patentových spisech č. 3 178 341, 4 321 361 a 4 321 362.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu jsou účinné proti gram pozitivním mikroorganismům, například *Streptococcus pyogenes* a proti *Mycoplasmatům*. Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinné také proti některým, gram negativním bakteriím, například *Pasteurella* sp. Mimoto se sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu dobře vstřebávají při podání a zajišťují dobré hladiny antibiotika v krvi. Z těchto důvodů je možno je užít k prevenci a léčbě mikrobiálních infekcí u teplokrevných živočichů. K tomuto účelu se chemoterapeuticky účinné množství sloučenin obecného vzorce I podává parenterálně nebo perorálně infikovanému nebo ohroženému teplokrevnému živočichu. V některých případech je také možno vstříkovat sloučeniny například ve formě poprašku do uzavřeného prostoru, ve kterém jsou chována například zvířata nebo drůbež. Tato zvířata nebo drůbež pak vdechují poprášek s obsahem účinné látky, přítomný ve vzduchu, mimoto se tento prášek může dostávat do těla také oční sliznicí, čímž jsou zvířata léčena nebo chráněna proti infekci.

Velikost dávky, nutné ke zvládnutí infekce, se mění v závislosti na závažnosti infekce a na věku, hmotnosti a celkovém stavu živočicha. Celková dávka při parenterálním podání se obvykle pohybuje v rozmezí 1 až 100 mg/kg. Při perorálním podání se tato dávka obvykle pohybuje v rozmezí 1 až 300 mg/kg, s výhodou 1 až 100 mg/kg.

Antibiotika, získaná způsobem podle vynálezu je možno zpracovat na prostředky pro léčbu infekcí, způsobených bakteriemi a mykoplasmaty. Tyto veterinární prostředky obsahují jako účinnou složku makrolidní antibiotika obecného vzorce I, jeho z farmaceutického hlediska přijatelnou sůl nebo acylester spolu s jedním nebo větším počtem nosičů nebo ředidel, přijatelných z fyziologického hlediska.

Často je nejvýhodnějším způsobem podání těchto sloučenin včlenění do krmiv nebo do pitné vody. Sloučeniny je možno včlenit do celé řady krmiv, včetně suchých krmiv, kapalných krmiv a peletovaných krmiv.

Způsob včleňování veterinárních léčiv do krmiv je dobře znám. Nejvýhodnějším způsobem je výroba koncentrovaného předběžného krmiva, které se pak přidává do krmiva. Typické předběžné krmivo obsahuje 1 až 400 g účinné látky v 1 kg a může mít kapalnou nebo pevnou formu.

Výsledné krmivo pro hospodářská zvířata nebo drůbež bude záviset na tom, jaké množství antibiotika má být podáno. Při výrobě a peletování těchto krmiv se užívá běžných metod.

Injekční prostředky s obsahem sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu mohou mít formu suspenze nebo roztoku. Při výrobě těchto prostředků je samozřejmé, že lepší rozpustnost ve vodě mají adiční soli s kyselinami než volné látky. Volné látky obecného vzorce I jsou rozpustnější ve zředěných kyselinách nebo kyselých roztocích než v neutrálních nebo zásaditých roztocích.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se rozpustí v prostředcích, přijatelných z fyziologického hlediska. Může jít o vhodná rozpouštědla, konzervační látky jako benzyl-alkohol a pufry. Použitelným rozpouštědlem je například voda, směs vody a alkoholu, glykoly a estery, například diethylkarbonát. Vodné roztoky obsahují obvykle nejvýše 50 objemových % organického rozpouštědla.

Injekční suspenze se získávají při použití kapalného prostředí, popřípadě za přítomnosti pomocného prostředku. Prostředím může být například vodný polyvinylpyrrolidon, inertní oleje jako rostlinné oleje nebo vysoce čištěné minerální oleje nebo vodná karboxymethylcelulóza.

Aby bylo možno udržet sloučeniny v suspenzi, přidávají se pomocná činidla, přijatelná z fyziologického hlediska. Jde například o zahušťovadlo jako karboxymethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, želatinu a algináty. Jako činidla, napomáhající vzniku suspenze, je rovněž užít smáčedla. Dalšími vhodnými činidly, která napomáhají vzniku suspenze jsou lecitin, adiční produkty alkylfenolu a polyethylenoxidu, naftalensulfonáty, alkylbenzen-sulfonáty a estery polyoxyethylensorbitanu.

Celá řada látek, ovlivňující hydrofilnost, hustotu a povrchové napětí kapalných suspenzí, může napomáhat v jednotlivých případech k vytvoření suspenze vhodné pro injekční použití. Je možno užít například protipěněnívých činidel typu silikonů, sorbitol a cukry.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

P ř í k l a d 1

20-deoxo-20-(N-benzylamino)tylosin

5 g tylosinu, 7,9 g benzyleminhydrochloridu a 1,4 g kyanoborohydridu sodného se rozpustí v 50 ml methanolu a směs se nechá reagovat v dusíkové atmosféře 5 hodin při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se reakční směs vlije do 600 ml chladného, nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak se extrahuje třikrát 100 ml chloroformu. Výsledná chloroformová vrstva se vysuší bezvodným síranem sodným a odpaří dosucha za sníženého tlaku na surový produkt. Tento surový produkt se čistí chromatografií na sloupci silikagelu jako eluční činidlo se užije směs chloroformu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 15:1:0,5, čímž se ve výtěžku 71 % získá 3,8 g žlutého výsledného produktu.

Elementární analýza pro $C_{53}H_{86}N_2O_{16}$

molekulární hmotnost 1 006:

vypočteno:	63,22 % C,	8,55 % H,	2,78 % N,	25,45 % O;
nalezeno:	64,01 % C,	8,58 % H,	2,69 % N,	24,72 % O.

Teplota tání: 103,5 až 107 °C

Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -55,8^\circ$ ($c = 1$, methanol)

Spektrum v ultrafialovém světle

$\lambda_{CH_3OH}^{max} = 283 \text{ nm } (\epsilon 22 900)$

Hmotové spektrum (m/e) 673, 654, 175, 174, 145, 106, 91.

Obdobným způsobem je možno získat sloučeniny z následujících příkladů.

P ř í k l a d 2

20-deoxo-20-(N,N-dimethylamino)tylosin

Teplota tání 119,2 až 120,3 °C

Specifická otáčivost $[\alpha]_D^{29} = -40,4^\circ$ (c = 1, methanol)

Spektrum v ultrafialovém světle

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} (\epsilon) = 282,5 \text{ nm} (12\,500)$

Hmotové spektrum (m/e): 944, 700, 770, 419, 175.

NMR-spektrum, δ (ppm):

1,78 (s, H_{22}),
2,15 (s, $C_{20}-N(Me)_2$),
2,52 (s, $C_3, -N(Me)_2$),
3,43 (s, $C_{2,,,}-OMe$),
3,60 (s, $C_{3,,,}-OMe$),
4,23 (d, H_1),
4,52 (d, $H_{1,,,}$),
4,92 (bt, H_{15}),
5,05 (d, $H_{1,,,}$),
5,90 (d, H_{13}),
6,26 (d, H_{10}),
7,33 (d, H_{11}).

Výtěžek: 84 %.

P ř í k l a d 3

20-deoxo-20-(N-anilino)tylosin

Teplota tání: 111 až 113 °C

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{29} = -86,0^\circ$ (c = 1, methanol)

Hmotové spektrum (m/e): 831, 658, 190, 175, 145.

NMR-spektrum (ppm):

1,77 (s, H_{22}),
2,46 (s, $C_3, -N(Me)_2$),
3,46 (s, $C_{2,,,}-OMe$),
3,56 (s, $C_{3,,,}-OMe$),
4,23 (d, H_1),
4,54 (d, $H_{1,,,}$),
5,04 (d, $H_{1,,,}$),
4,97 (bt, H_{15}).

5,84 (bd, H_{13}),
 6,23 (d, H_{10}),
 6,57 (d, o-H-anilino),
 6,67 (d, o-H-anilino),
 7,10 (d, m-H-anilino),
 7,23 (d, H_{11}).

Výtěžek: 48 %.

P ř í k l a d 4

20-deoxo-20-[N-(o-ethoxykarbonyl)anilino] tylosin

Teplota tání: 122,5 až 124 °C

Spektrum v ultrafialovém světle

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ϵ): 282,3 nm (21 300)

Výtěžek: 34 %.

P ř í k l a d 5

20-deoxo-20-(N-methylanilino) tylosin

Teplota tání: 106,5 až 109 °C

Hmotové spektrum (m/e): 1 006, 862, 688, 481, 175, 145

NMR-spektrum, δ (ppm):

1,79 (s, H_{22}),
 2,40 (s, C_3 -N(Me) $_2$),
 2,87 (s, C_{20} -N-Me),
 3,46 (s, C_{20} -OMe),
 3,59 (s, C_3 -OMe),
 4,27 (d, H_{11}),
 4,54 (d, H_{11}),
 5,05 (d, H_{11}),
 5,0 (b, H_{15}),
 5,83 (bd, H_{13}),
 6,21 (d, H_{10}),
 6,7 (d, C_{20} -N-(o-H- α p-H)Ph),
 7,27 (d, H_{11}),
 7,15 (d, C_{20} -N-(m-H)Ph).

Výtěžek: 34 %.

P ř í k l a d 6

20-deoxo-20-(N,N-dibenzylamino)tylosin

NMR-spektrum δ (ppm):

1,78 (s, H_{22}),
 2,46 (s, C_3 -N(Me) $_2$),

3,46 (s, C₂,,-OMe),
 3,60 (s, C₃,,-OMe),
 4,57 (d, H₁,,,),
 5,88 (bd, H₁₃),
 6,23 (d, H₁₀),
 7,3 (benzylové protony).

Výtěžek: 70 %.

P ř í k l a d 7

20-deoxo-20-(N-adamantylamino)tylosin

Teplota tání 108,5 až 110,5 °C

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{29} = -32,9^\circ$ (c = 1, methanol)

Absorpční spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ε): 284 nm (9 800)

Hmotové spektrum (m/e): 1 050, 732, 718, 543, 175, 157.

Výtěžek: 82 %.

P ř í k l a d 8

20-deoxo-20-(N-cyklohexylamino)tylosin

Teplota tání: 111 až 114 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{29} = -48,9^\circ$ (c = 1, methanol)

Absorpční spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ε): 284 nm (20 000)

Hmotové spektrum (m/e): 832, 664, 473, 175, 157, 145.

Výtěžek: 50 %.

P ř í k l a d 9

20-deoxo-20-(N-benzylamino)demycarosyltylosin

1 g 20-deoxo-20-(N-benzylamino)tylosin se rozpustí ve 30 ml kyseliny chlorovodíkové o koncentraci 0,1 N a směs se nechá reagovat 19 hodin při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se reakční směs promyje 30 ml chloroformu a pH výsledné vodné vrstvy se upraví na 8,0 hydroxidem sodným o koncentraci 1 N. Pak se roztok extrahuje třikrát 100 ml chloroformu, chloroformová vrstva se vysuší bezvodným síranem sodným a odpaří na sníženého tlaku dosucha, čímž se získá 820 mg bledě žlutého surového materiálu. Tento materiál se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 20:1:0,95, čímž se získá 620 mg výsledné látky jako pevné bílé sloučeniny, výtěžek je 72 %.

Elementární analýza pro $C_{46}H_{74}N_2O_{13}$

(molekulová hmotnost 862):

vypočteno: 64,10 % C, 8,60 % H, 3,20 % N, 24,10 % O;
nalezeno: 64,04 % C, 8,58 % H, 3,25 % N, 24,13 % O.

Teplota tání 88,5 až 91,5 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{29} = -35,2^\circ$ (c. = 1, methanol)

Spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 284$ (ε 22 000).

Absorpční spektrum v infračerveném světle (KBr): 3 440, 2 980, 2 950, 1 710, 1 680, 1 590, 1 460, 1 350, 1 165, 1 090 cm^{-1} .

Hmotové spektrum (m/e): 756, 672, 565, 482, 174, 91.

Obdobným způsobem je možno získat sloučeninu z následujícího příkladu.

P ř í k l a d 10

20-deoxo-20-(N-methylanilino)demýkarosyltylosin

Teplota tání: 95,5 až 98,5 °C.

Absorpční spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ε): 283 nm (20 600)

Hmotové spektrum (m/e): 862, 688, 190, 174.

NMR spektrum δ (ppm):

1,77 (s, H_{22}),
2,49 (s, C_3 , -N(Me)₂),
2,87 (s, C_{20} -N-Me),
3,46 (s, C_2 , -OMe),
3,59 (s, C_3 , -OMe),
4,33 (d, H_1 '),
4,56 (d, H_1 '),
5,00 (dt, H_{15}),
5,84 (bd, H_{13}),
6,63 (d, H_{10}),
6,70 (d, o-H-anilin),
6,73 (d, p-H-anilin),
7,20 (d, m-H-anilin),
7,2 (H_{11}).

Výtěžek: 43 %.

Příklad 11

20-deoxo-20-(N-morfolin)tylosin

Roztok 500 mg tylosinu, 480 mg morfolinu a 130 mg kyanborohydridu sodíku v 5 ml methanolu se nechá stát při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře 24 hodin. Po ukončení reakce se reakční směs vlije do 150 ml vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a pak se extrahuje třikrát 80 ml chloroform. Výsledná chloroformová vrstva se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku dosucha, čímž se získá výsledná látka jako surový produkt. Tento materiál se čistí chromatografií na sloupci silikagelu, jako eluční činidlo se užije směs chloroformu, methanolu a koncentrovaného hydroxidu amonného v poměru 30:1:0,05, čímž se ve výtěžku 80 % získá 430 mg výsledného produktu ve formě bílé pevné látky.

Elementární analýza pro $C_{50}H_{86}N_2O_{17}$

(molekulární hmotnost = 986):

vypočteno: 60,80 % C, 8,75 % H, 2,83 % N, 27,62 % O.
nalezeno: 60,85 % C, 8,72 % H, 2,84 % N, 27,59 % O.

Teplota tání: 122,5 až 124,5 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{31} = -39,6^\circ$ (c = 1, methanol)

Absorpční spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 283,5 \text{ nm } (\epsilon 19.500)$

Obvyklým způsobem je možno získat sloučeninu z následujícího příkladu:

Příklad 12

20-deoxo-20-(4-N-methylpiperazinylamino)tylosin

Teplota tání: 95,0 až 98,0 °C

Optická otáčivost: $[\alpha]_D^{29} = -55,4^\circ$ (c = 1, methanol)

Absorpční spektrum v ultrafialovém světle:

$\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}} (\epsilon) = 283 \text{ nm } (17.700)$

Hmotové spektrum (m/e): 1 014, 870, 680, 175, 157, 145

NMR-spektrum δ (ppm):

1,79 (s, H_{22}),
2,31 (s, 4-Me),
2,47 (s, $C_3'-N(Me)_2$),
3,47 (s, $C_{2,,,}-OMe$),
3,60 (s, $C_{3,,,}-OMe$),
4,27 (d, H_1),
4,56 (d, $H_{1,,,}$),
5,07 (d, $H_{1,,,}$),

4,95 (b, H₁₅),
 5,86 (d, H₁₃),
 6,26 (d, H₁₀),
 7,27 (d, H₁₁).

Výtěžek: 69 %.

Antibakteriální účinnost typických sloučenin obecného vzorce I je uvedena v následující tabulce, která uvádí výsledky pokusů se stanovením minimální inhibiční koncentrace (MIC) při standardním řešení na agaru, kultura se pěstuje 24 hodin při teplotě 37 °C.

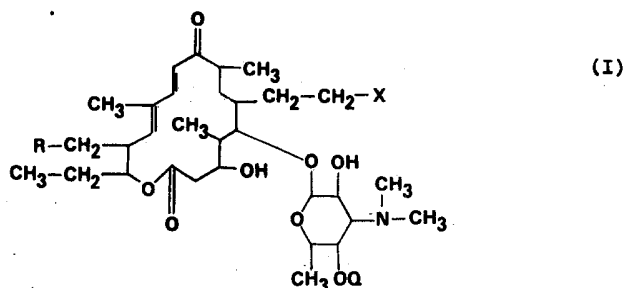
T a b u l k a

Minimální inhibiční koncentrace (μg/ml)	Příklad číslo	
	9	10
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0,4	0,4
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0,4	0,4
<i>Bacillus cereus</i> IFC 3001	0,4	<0,1
<i>Micrococcus leuteus</i> PCI 1001	<0,1	<0,1
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	3,12	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	50	50
<i>Salmonella typhimurium</i> KB 20	50	>100

Při pokusech na zvířatech bylo rovněž prokázáno, že 20-deoxo-20-(N-benzylamino)demycarosyltylosin při perorálním podání myším, které byly infikovány *Streptococcus pyogenes* má účinnost ED₅₀ 39 mg/kg, to jest téměř dvojnásobně ve srovnání s demycarosyltylosinem.

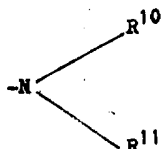
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů 20-aminotylosinu obecného vzorce I



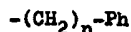
kde

- R znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo mycinosyloxyskupinu,
 Q znamená atom vodíku,
 X znamená skupinu obecného vzorce



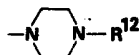
kde

- (i) R^{10} a R^{11} znamenají nezávisle na sobě atom vodíku, alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku nebo cykloalkylový zbytek o 3 až 10 atomech uhlíku nebo skupinu obecného vzorce



kde

- n znamená celé číslo 0, 1 nebo 2 a
 Ph znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku, aminoskupinou, atomem halogenu, alkylovým nebo alkoxylovým zbytkem vždy o 1 až 4 atomech uhlíku,
 (ii) jediný substituent R^{10} nebo R^{11} znamená skupinu obecného vzorce



kde

- R^{12} znamená atom vodíku nebo alkylový zbytek o 1 až 4 atomech uhlíku, druhý je definován podle odstavce i) nebo
 (iii) R^{10} a R^{11} tvoří spolu s atomem dusíku, na něž jsou vázány, heterocyklický kruh o 5 až 7 atomech, přičemž dalším heteroatomem je kyslík nebo dusík,

jakož i z farmaceutického hlediska přijatelných solí a acylesterů, vyznačující se tím, že se

a) odštěpí cukr mykaróza z makrolidu obecného vzorce I' odpovídajícího obecnému vzorci I, kde Q je nahrazen Q' a Q' znamená mykarózu kyslelou hydrolyzou za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená atom vodíku

b) popřípadě se produkt, získaný ve stupni (a) esterifikuje a/nebo převede na sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I' za vzniku makrolidu obecného vzorce I, v němž R znamená mycinosyloxyskupinu a ostatní obecné symboly mají výše uvedený význam nebo soli nebo acylester, této sloučeniny, přijatelných z farmaceutického hlediska.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I' za vzniku makrolidního antibiotika obecného vzorce I, v němž X znamená aminoskupinu, dimethylaminoskupinu, anilinovou skupinu, N-methylanilinovou skupinu, o-ethoxykarbonylanilinovou skupinu, benzylaminoskupinu, aminobenzylaminoskupinu, halogenbenzylaminoskupinu, cyklohexylaminoskupinu nebo morfolinovou skupinu nebo jeho z farmaceutického hlediska přijatelné soli nebo acylesteru.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I' za vzniku 20-deoxo-20-(N-benzylamino)demykarosyltylosinu.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se vychází ze sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I' za vzniku 20-deoxo-20-(N-morfolino)demykarosyltylosinu.