

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

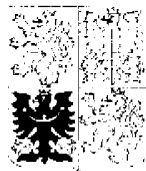
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**967-99**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 03. 99**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.04.98**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **98/124084**

(33) Země priority: **IL**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**  
(Věstník č. 11/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

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

(71) Přihlášovatel:

CHEMAGIS LTD., Bnei Brak, IL;

(72) Původce:

Nadaka Vladimír, Lod, IL;

Kaspi Joseph, Givataim, IL;

(74) Zástupce:

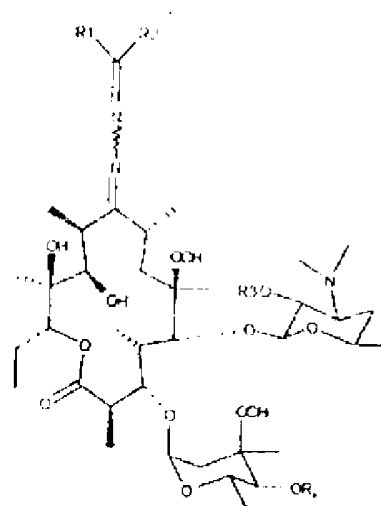
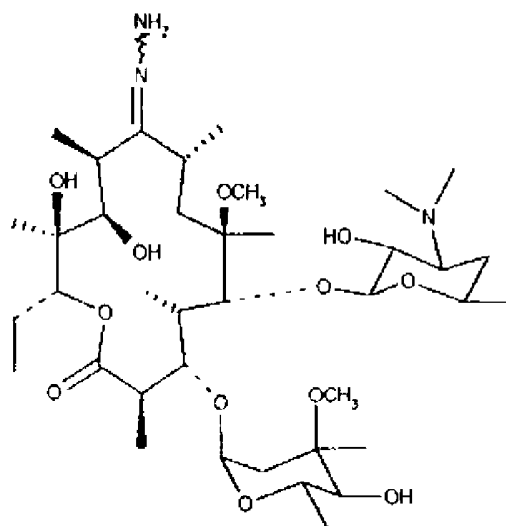
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,  
Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazon, způsob přípravy 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu a způsob přípravy 6-O-methylerytromycin A 9-oximu**

(57) Anotace:

6-O-methylerytromycin A 9-hydrazon, vzorec I, který je vhodným meziproduktem pro přípravu 6-O-methylerytromycinu A, způsob přípravy 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z 6-O-methylerytromycin A 9-azinových derivátů zahrnuje reakci sloučenin obecného vzorce II, kde R<sub>1</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, R<sub>2</sub> je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo ne-substituovaná či substituovaná aryllová skupina, nebo R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> společně tvoří lineární nebo větvený řetězec alkylenového kruhu se 3 až 10 atomy uhlíku, arylendialkylovou skupinu, kde je alkylenová jednotka tvořena 2 až 3 atomy uhlíku, nebo arylendialkylenovou skupinu, kde jsou alkylenové jednotky tvořeny 1 až 2 atomy uhlíku; R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> jsou nezávislé atomy H nebo substituované silylové skupiny, s hydrazinem za nepřítomnosti kyseliny v rozpouštědle, a případné odstranění silylových ochranných skupin.





# **SLOUČENINA 6-O-METHYLERYTROMYCIN A 9-HYDRAZON, ZPŮSOB PŘÍPRAVY 6-O-METHYLERYTROMYCIN A 9-HYDRAZONU A ZPŮSOB PŘÍPRAVY 6-O-METHYLERYTROMYCIN A 9-OXIMU**

## **Oblast techniky**

Navrhovaný vynález se zabývá novým derivátem 6-O-methylerytromycinu A, 6-O-methylerytromycin 9-hydrazonem, a způsobem přípravy zmíněného derivátu. Zmíněný derivát je totiž vhodným meziproduktem pro přípravu antibiotického léčiva 6-O-methylerytromycinu A (klaritromycin)

## **Dosavadní stav techniky**

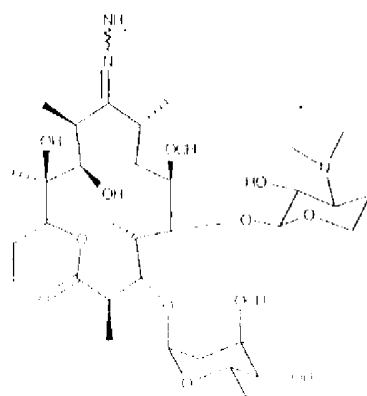
Erytromycin A je považován za jedno z nejbezpečnějších antibiotik. Ovšem v kyselém prostředí ztrácí tato sloučenina velmi rychle svou antibakteriální aktivitu díky intermolekulární cyklizaci. Jednou z možností, jak zlepšit stabilitu molekuly, je prevence zmíněné cyklizace methylací hydroxylové skupiny v pozici 6. 6-O-methylerytromycin A je velmi účinný při léčbě bakteriálních infekcí při orálním způsobu podávání. Existuje několik známých způsobů přípravy 6-O-methylerytromycinu A. Příkladem může být selektivní methylace hydroxylové skupiny v pozici 6 derivátu erytromycinu A, která zahrnuje konverzi derivátu erytromycinu A s chráněnými 2-hydroxylovými skupinami a s chráněnými 3-dimethylaminoskupinami, na různé typy substituovaných oximových derivátů, a následnou methylaci hydroxylových skupin v pozici 6, odstranění chráničích skupin, deoximaci v pozici 9 a obnovu dimethylamino skupiny v pozici 3 za vzniku 6-O-methylerytromycinu A. Tento způsob přípravy je popsán v European Patent 195,960 a v European Patent 158,467. Podobně U.S. patent 4,990,602 popisuje zdokonalený způsob selektivní methylace hydroxylové skupiny v pozici 6 erythromycin A 9-oximů, který je založen na chránění hydroxylových skupin v pozicích 2' a 4' substituovanými silvlovými skupinami a hydroxylové skupiny 9-oximové jednotky alkoxyalylovou skupinou. Zmíněné chráničcí skupiny jsou následně po methylaci hydroxylové skupiny v pozici 6 snadno odstraněny.

Přestože je selektivní methylace 6-hydroxylové skupiny zmíněnými metodami možná, jedná se o komplikované procesy, jako například o katalytickou redukci za účelem odstranění chránících skupin následně po methylaci (zminěné Evropské patenty) a nebo o purifikaci kolonovou chromataografií (U.S. Patent).

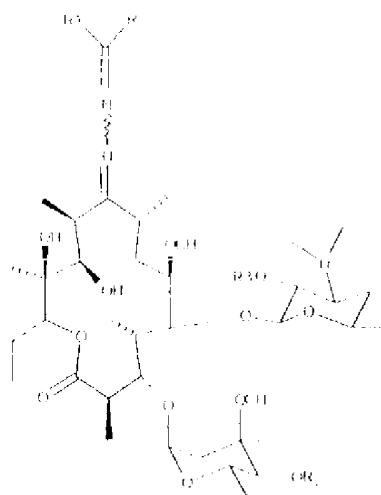
### Podstata vynálezu

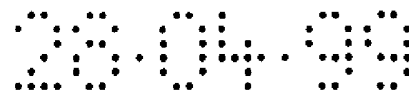
Předmětem navrhovaného vynálezu je 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazon, který je vhodným meziproduktem pro přípravu 6-O-methylerytromycinu A, a způsob jeho přípravy.

Konkrétně se navrhovaný vynález zabývá novou sloučeninou 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonem (zde nazývaným sloučenina I) se vzorcem I.



Dále je předmětem navrhovaného vynálezu příprava 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z 6-O-methylerytromycin A 9-azinových derivátů, zahrnující reakci sloučenin se vzorcem II





kde  $R_1$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R_2$  je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo nesubstituovaná či substituovaná aryllová skupina, nebo  $R_1$  a  $R_2$  společně tvoří lineární nebo větvený řetězec alkylenového kruhu se 3 až 10 atomy uhlíku, arylendialkylenovou skupinu, kde je alkylenová jednotka tvořena 2 až 3 atomy uhlíku, nebo arylendialkylenovou skupinu, kde jsou alkylenové jednotky tvořeny 1 až 2 atomy uhlíku;  $R_3$  a  $R_4$  jsou nezávisle atomy H nebo substituované silylové skupiny, s hydrazinem za přítomnosti kyseliny v rozpouštědle, a případně odstranění silylových chránících skupin

V jednom z preferovaných provedení vynálezu je zmíněný hydrazin přidáván ve formě vodného roztoku, vybraného ze skupiny obsahující hydrát hydrazinu nebo hydrochlorid hydrazinu.

V dalším preferovaném provedení vynálezu je použito více než 1,5 ekvivalentu zmíněného hydrazinu na 1 ekvivalent sloučeniny se vzorcem II.

V dalším, ještě výhodnějším, provedení vynálezu je zmíněná kyselina vybrána ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou a kyselinu chlorovodíkovou, přičemž zmíněná kyselina je přítomna v takovém množství, aby pH roztoku bylo v rozmezí od 5,5 do 8,0. Rozpouštědlem je vodný roztok alkoholu, který je vybrán ze skupiny obsahující methanol, ethanol a 2-propanol. Použité množství rozpouštědla se pohybuje v rozmezí od 0,9 do 10 ml na 1 g sloučeniny se vzorcem II.

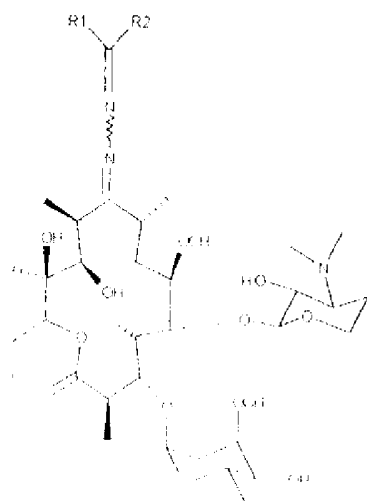
Dalším z aspektů navrhovaného vynálezu je způsob přípravy 6-O-methyletrytromycin A 9-oximu z 6-O-methyletrytromycin A 9-hydrazinu, který zahrnuje reakci 6-O-methyletrytromycin A 9-hydrazinu s hydroxylaminem za přítomnosti kyseliny v rozpouštědle.

V jednom z výhodných provedení navrhovaného vynálezu je zmíněný hydroxylamin přidáván ve formě vodného roztoku nebo ve formě hydrochloridu hydroxylaminu, kde je použito nejméně 1,5 ekvivalentu zmíněného hydroxylaminu na jeden ekvivalent 6-O-methyletrytromycin A 9-hydrazinu, a kde je zmíněná kyselina vybrána ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou a kyselinu chlorovodíkovou, a je přítomna v množství, upravujícím pH roztoku na hodnoty 5,5 až 8,0. Zmíněným rozpouštědlem je alkohol, který je vybrán ze skupiny, obsahující methanol, ethanol a 2-propanol. Zmíněné rozpouštědlo

je použito v množství od 0,9 do 10 ml na 1 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazinu.

V dalším z provedení vynálezu zahrnuje výše zmíněný způsob přípravy ještě jeden krok, a to deoximací 6-O-methylerytromycin A 9-oximu za vzniku 6-O-methylerytromycinu A.

Sloučenina se vzorcem II může být konvertována na sloučeninu se vzorcem I například následujícím způsobem. Chránicí skupiny hydroxylových skupin v pozicích 2' a 4' (R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub>) sloučenin se vzorcem II mohou být snadno odstraněny ve vodném roztoku alkoholu a v přítomnosti kyseliny při pokojové teplotě za vzniku 9-azinových derivátů 6-O-methylerytromycinu A s obecným vzorcem III:



(III)

kde R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> jsou definovány stejně jako ve vzorci II. Způsoby přípravy sloučenin se vzorci II a III byly popsány autory navrhovaného vynálezu v II. Specification No. 124084

Sloučeniny se vzorcem III, získané výše popsaným způsobem, mohou být snadno konvertovány na sloučeniny se vzorcem I reakcí s hydrazinem za přítomnosti kyseliny v alkoholovém rozpouštědle. Příkladem může být přidání kyseliny mravenčí a hydrazinu k suspenzi sloučeniny se vzorcem III v methanolu. Za stálého míchání směsi při teplotě 55 °C až 62 °C vzniká sloučenina se vzorcem I. Kyselina mravenčí je přidávána v množství, které upraví pH reakční směsi na hodnoty 5,5 až 8,0, raději však na hodnoty 7,0 až 8,0. Množství hydrazinu je větší než 1,5 ekvivalentu na 1 ekvivalent sloučeniny se vzorcem III. Hydrazin může být přidáván ve formě vodného

roztoku, hydrátu hydrazinu, hydrochloridu hydrazinu nebo hydrazin sulfátu. Vzhledem k tomu, že průběh reakce může být monitorován pomocí chromatografie na tenké vrstvě nebo vysoko účinné kapalinové chromatografie (HPLC), je reakce zastavena poté, co je výchozí materiál spotřebován. Alternativně, neboť produkce hydrazonu z azinu probíhá v kyselých podmínkách, může tento proces obvykle proběhnout ve stejném čase, jako výše zmíněné odstranění chránicích skupin. Kyselina (tj. kyselina mravenčí, kyselina octová a podobně) je například přidána k roztoku sloučeniny se vzorcem II ve vodném roztoku alkoholu (methanol, ethanol atp.), a směs je míchána při pokojové teplotě, čímž dojde k odstranění silylových skupin v pozicích 2' a 4'' sloučeniny II. Dále je ke směsi přidán hydrazin (ve kterékoliv z výše zmíněných forem) a reakční směs je zahřata na 55 °C až 62 °C za vzniku sloučeniny se vzorcem I. Kyselina je přidávána v množství, které upraví pH reakční směsi na hodnoty 5,5 až 8,0, raději však na hodnoty 7,0 až 8,0. Množství hydrazinu je větší než 1,5 ekvivalentu na 1 ekvivalent sloučeniny se vzorcem II, raději pak 6 až 10 molárních ekvivalentů vzhledem k množství sloučeniny II. Rozpouštědlo je použito v množství od 0,9 do 10 ml, raději pak 1 až 3 ml na 1 g sloučeniny se vzorcem II. Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od pokojové teploty až do teploty odpařování rozpouštědla, nejraději je používána teplota 55 °C až 62 °C. Ačkoliv může sloučenina I podle navrhovaného vynalezu existovat ve dvou izomerních formách (syn- a anti- formy hydrazonové skupiny v pozici 9), pro účely navrhovaného vynalezu je vhodná kterákoliv ze zmíněných forem, stejně jako i jejich směs.

Navrhovaný vynalez tudíž umožňuje získávat 6-O-methyletrytromycin A s velkým výtěžkem. Sloučenina I může být převedena na 6-O-methyletrytromycin A například následujícím způsobem.

Sloučenina I je zreagována s hydroxylaminem v alkoholu (tj. methanolu, ethanolu atp.) v přítomnosti kyseliny a za zvýšené teploty na 6-O-methyletrytromycin A 9-oxim. Aby byl výtěžek 6-O-methyletrytromycin A 9-oximu velký, musí být molární poměr hydroxylaminu a sloučeniny I nejméně 1,5:1, raději pak 6-10:1. Kyselina je přidávána v množství, které upraví pH reakční směsi na hodnoty 5,5 až 8,0, raději však na hodnoty 6,0 až 7,0. Množství rozpouštědla, použitého v reakci, je 0,9 až 10 ml, raději pak 1 až 5

ml na 1 g sloučeniny I. Reakční teplota se může pohybovat v rozmezí od pokojové teploty až do teploty odpařování rozpouštědla, nejraději je používána teplota 55 °C až 62 °C. Hydroxylamin může být přidán do reakce ve formě vodného roztoku nebo jako hydrochlorid hydroxylaminu. Okamžik ukončení reakce může být stanoven pomocí chromatografie na tenké vrstvě nebo HPLC jako čas, kdy z reakční směsi úplně vymizí výchozí sloučenina I. Takto získaný 6-O-methylerytromycin A 9-oxim může být snadno deoximací konvertován na 6-O-methylerytromycin A. Deoximace je prováděna standardními postupy, které jsou odborníkům dobře známé (viz. např. patent U.S. 4,990,602). Krátce shrnuto: 6-O-methylerytromycin A 9-oxim reaguje s hydrogensířičitanem sodným (nebo s metabisulfitem sodným) v přítomnosti kyseliny mravenčí ve vodném roztoku alkoholu (například ethanolu) při refluxní teplotě. Roztok je zchlazen, alkalizován a přesrážen vodným roztokem hydroxidu sodného. Takto získaná sraženina je přefiltrována, promyta a rekrystalizována z alkoholu.

Navrhovaný vynález je dále ilustrován příklady provedení vynálezu, které ukazují způsob přípravy sloučeniny I, a příkladem B, který zobrazuje způsob přípravy 6-O-methylerytromycinu A.

Přestože bude vynález dále popsán na konkrétních příkladech a v souvislosti s konkrétními výhodnými provedeními, tak, aby mohly být jednotlivé aspekty vynálezu plně pochopeny, v žádném případě nejsou zmíněné příklady provedení vynálezu limitující. Naopak, za předmět vynálezu jsou považovány všechny alternativy, modifikace a ekvivalentní úpravy tak, jak jsou vymezeny následujícími patentovými nároky. Příklady provedení vynálezu tedy zahrnují některé zvláště výhodné aspekty provedení vynálezu a slouží především pro ilustraci praktického provedení vynálezu. Následující příklady by měly být chápány jako příklady konkrétního způsobu provedení jednotlivých aspektů vynálezu a jako způsob ilustrativního popisu zvláště výhodných aspektů a jsou zde uvedeny za účelem snazšího pochopení postupů syntézy stejně jako principu a celkové koncepce navrhovaného vynálezu.

### Příklady provedení vynálezu

**A. Příprava 6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu z 2',4''-O-bis(tri-methylsilyl)-6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu.**

K roztoku 20 g 2',4''-O-bis(tri-methylsilyl)-6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu v 50 ml směsi ethanol/voda (10/1) bylo přidáno 2,8 ml 99% kyseliny mravenčí a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla poté zředěna 60 ml vody a pH bylo upraveno na hodnotu 11 45% vodným roztokem hydroxidu sodného při teplotě 15 až 20 °C. Směs byla dále extrahována octanem ethylnatým. Organická frakce byla promyta vodou a saturována vodným roztokem chloridu sodného a vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku za vzniku 16,2 g 6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu ve formě pěny.

m.p. (bod tání) 176 – 179 °C (rekrytalizováno z ethanolu)

$[\alpha]_D^{25} = 144,2^\circ\text{C}$  (c = 1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

**Příklad 1: Příprava 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z 6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu**

K suspenzi 10 g 6-O-methylerytromycin A 9-cyklohexanonazinu (přípraveného podle příkladu A) ve 45 ml methanolu bylo přidáno 0,9 ml 99% kyseliny mravenčí a 5 ml monohydratu hydrazinu a reakční směs byla 3 hodiny míchána při 60 až 62 °C. Poté byla reakční směs rozředěna 65 ml vody, za stálého chlazení ledem alkalizována (pH 11) 45% vodným roztokem hydroxidu sodného a míchána při 5 °C přes noc. Vytvořená sraženina byla sebrána filtrací a rekrytalizována z ethanolu za vzniku 7,33 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu.

m.p. 186 – 189 °C (dec),  $[\alpha]_D^{27} = 53,5^\circ\text{C}$  (c = 1,0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (ppm) 0,83[3H, t,  $\text{CH}_3(\text{C-15})$ ], 2,29[6H, s,  $3''\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3,20(3H, s, 6- $\text{OCH}_3$ ), 3,33(3H, s,  $3'''\text{-OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta(\text{ppm})$  = 9,45(C-17), 10,61(C-15), 14,55(C-20), 40,29[3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49,45(3''-OCH<sub>3</sub>), 51,75(6-OCH<sub>3</sub>), 96,35(C-1''), 102,33(C-1'), 167,67(C-9), 175,05(C-1).

MS(FAB) :  $m/z$  763(MH<sup>+</sup>).

**Příklad 2:** Příprava 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z 2',4''-O-bis(trimethylsilyl)-6-O-methylaerytromycin A 9-cyklohaxanonazinu.

Ke směsi 20 g 2',4''-O-bis(trimethylsilyl)-6-O-methylaerytromycin A 9-cyklohaxanonazinu s 50 ml ethanolu a 3 ml vody bylo přidáno 2,8 ml 99% kyseliny mravenčí a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Poté bylo k roztoku přidáno 11,2 ml monohydrátu hydrazinu a směs (pH 8) byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 60 až 62 °C. Poté byla reakční směs rozředěna 50 ml vody, za stálého chlazení ledem alkalizována (pH 11) vodným roztokem hydroxidu sodného, míchána při 5 °C po dobu 2 hodin a poté ponechána při stejné teplotě přes noc. Bezbarvá sraženina byla přefiltrována, promyta vodou a vysušena při 50 °C za vzniku 9,7 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu, který byl shodný se sloučeninou získanou v příkladu 1.

**Příklad 3:** Příprava 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z 2',4''-O-bis(trimethylsilyl)-6-O-methylaerytromycin A 9-acetonazinu

Ke směsi 1,25 g 2',4''-O-bis(trimethylsilyl)-6-O-methylaerytromycin A 9-acetonazinu s 10 ml ethanolu a 0,5 ml vody bylo přidáno 0,3 ml 99% kyseliny mravenčí a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Poté bylo k roztoku přidáno 0,7 ml monohydrátu hydrazinu a směs (pH 8) byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 60 až 62 °C. Poté byla reakční směs zchlazena, rozředěna 20 ml vody a alkalizována (pH 11) postupným přikapáváním vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs byla dále míchána při 5 °C po dobu 2 hodin a poté ponechána při stejné teplotě přes noc. Bezbarvá sraženina byla přefiltrována, promyta vodou a vysušena při 50 °C za vzniku 0,83 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu, který byl shodný se sloučeninou, získanou v příkladu 1.

**Příklad 4:** Příprava 6-O-methylerytromycin A 9-oximu z 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu

K suspenzi 5 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu, získaného postupem podle příkladu 2, ve 25 ml methanolu bylo při 65 °C přidáno 2,5 ml 50% vodného roztoku hydroxylaminu a dále 3 g hydrochloridu hydroxylaminu ve 3 ml vody. Reakční směs (pH 6) byla míchána při 60 °C po dobu 25,5 hodiny. Poté byla směs zchlazena na pokojovou teplotu, rozředěna 25 ml vody, alkalizována (na pH 11) 5% vodným roztokem hydroxidu sodného a extrahována octanem ethylnatým. Organická frakce byla promyta vodou a saturována vodným roztokem chloridu sodného a vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku 4,7 g 6-O-methylerytromycin A 9-oximu.

m p. 248 °C - 251 °C (rozpuštěno při 169 °C až 185 °C, a znovu při 248 °C až 251 °C) (rekrytalizováno z ethanolu-petrolétheru).

$[\alpha]_D^{22}$  91,3 °C (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 0,83[3H, t, CH<sub>3</sub>(C-15)], 2,36[6H, s, 3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 3,10(3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3,33(3H, s, 3''-OCH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 9,21(C-17), 10,61(C-15), 14,97(C-20), 40,40[3'-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 49,48(3''-OCH<sub>3</sub>), 51,19(6-OCH<sub>3</sub>), 96,03(C-1''), 102,70(C-1'), 170,36(C-9), 175,67(C-1)

MS(EAB) m/z 764(MH<sup>+</sup>)

**B.** Příprava 6-O-methylerytromycinu A z 6-O-methylerytromycin A 9-oximu

Ke 2 g 6-O-methylerytromycin A 9-oximu, získaného postupem podle příkladu 4, a 1,1 g metabisulfitanu sodného ve 20 ml roztoku ethanol/voda (1/1) bylo přidáno 0,25 ml 99% kyseliny mravenčí a směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 100 minut. Poté byla reakční směs zředěna 30 ml vody, alkalizována (pH 11) 5% vodným roztokem hydroxidu sodného a za stálého chlazení ledem míchána po dobu 2 hodin. Vytvořená sraženina byla

oddělena filtrací a rekrystalizována z ethanolu za vzniku 1,45 g 6-O-methylerytromycinu A.

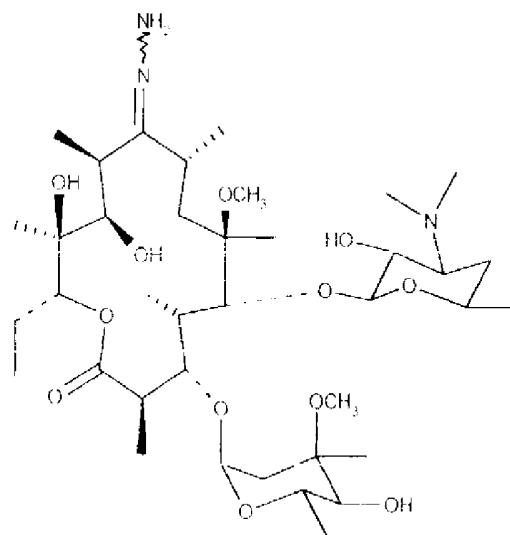
m.p. 222 °C – 225 °C

$[\alpha]_D^{20} -93,3^\circ\text{C}$  (c – 1,0;  $\text{CHCl}_3$ ).

Odborníku je jistě zřejmé, že vynález není limitován konkrétními detaily, uvedenými v předcházejících ilustrativních příkladech a že konkrétní provedení navrhovaného vynálezu mohou nabývat dalších specifických forem, které nevycházejí ze zde uvedených konkrétních příkladů. Je tedy zcela zřejmé, že uvedené způsoby provedení, stejně jako jednotlivé příklady, musí být brány v úvahu jen jako ilustrativní a nikoliv limitující. Rozsah navrhovaného vynálezu vystihují přiložené patentové nároky spíše než předchozí popis, a veškeré změny a modifikace, provedené v rozsahu znění patentových nároků a ve shodě s nimi jsou tudíž také předmětem vynálezu.

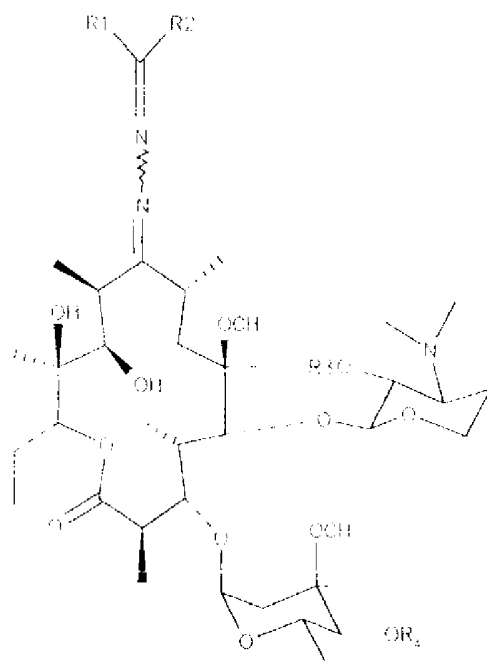
## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazon se vzorcem I:



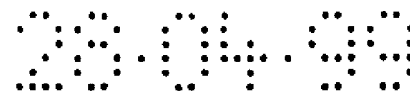
(I)

2. Způsob přípravy 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu z derivátů 6-O-methylerytromycin A 9-azinu vyznačující se tím, že zahrnuje reakci sloučenin se vzorcem II



(II)

kde  $R_1$  je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,  $R_2$  je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo nesubstituovaná či



substituovaná arylová skupina, nebo  $R_1$  a  $R_2$  společně tvoří lineární nebo větvený řetězec alkylenového kruhu se 3 až 10 atomy uhlíku, arylendialkylenovou skupinu, kde je alkylenová jednotka tvořena 2 až 3 atomy uhlíku, nebo arylendialkylenovou skupinu, kde jsou alkylenové jednotky tvořeny 1 až 2 atomy uhlíku,  $R_3$  a  $R_4$  jsou nezávislé atomy H nebo substituované silylové skupiny, s hydrazinem za přítomnosti kyseliny v rozpouštědle, a případně odstranění silylových chránicích skupin

3. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že zmíněný hydrazin je přidáván ve formě vodného roztoku, vybraného ze skupiny obsahující hydrát hydrazinu a hydrochlorid hydrazinu.
4. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že je použito více než 1,5 ekvivalentu zmíněného hydrazinu na jeden ekvivalent sloučeniny se vzorcem II
5. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že zmíněná kyselina je vybrána ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou a kyselinu chlorovodíkovou
6. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že zmíněná kyselina je přítomna v množství, zajišťujícím pH 5,5 až 8,0
7. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že zmíněným rozpouštědlem je vodný alkohol
8. Způsob podle nároku 7 vyznačující se tím, že zmíněný alkohol je vybrán ze skupiny obsahující methanol, ethanol a 2-propanol
9. Způsob podle nároku 2 vyznačující se tím, že množství rozpouštědla je 0,9 až 10 ml na 1 g sloučeniny se vzorcem II
10. Způsob přípravy 6-O-methylerytromycin A 9-oximu z 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu vyznačující se tím, že

zahrnuje reakci 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu s hydroxylaminem za přítomnosti kyseliny v rozpouštědle.

11. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že zmíněný hydroxylamin je přidáván ve formě vodného roztoku nebo hydrochloridu hydroxylaminu.
12. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že je použito nejméně 1,5 ekvivalentu zmíněného hydroxylaminu na jeden ekvivalent 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu
13. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že zmíněná kyselina je vybrána ze skupiny obsahující kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu propionovou a kyselinu chlorovodíkovou.
14. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že zmíněná kyselina je přítomna v množství, zajišťujícím pH 5,5 až 8,0
15. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že zmíněným rozpouštědlem je alkohol
16. Způsob podle nároku 15 vyznačující se tím, že zmíněný alkohol je vybrán ze skupiny obsahující methanol, ethanol a 2-propanol
17. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že množství rozpouštědla je 0,9 až 10 ml na 1 g 6-O-methylerytromycin A 9-hydrazonu
18. Způsob podle nároku 10 vyznačující se tím, že zahrnuje další krok – deoximaci 6-O-methylerytromycin A 9-oximu za vzniku 6-O-methylerytromycinu A