

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

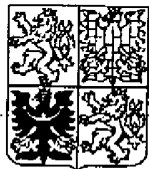
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**2290-96**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01. 08. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.08.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/950449**

(33) Země priority: **HR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12. 03. 97**  
(Věstník č. 3/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C 07 H17/08**

(71) Přihlášovatel:

PLIVA FARMACEUTSKA, KEMIJSKA,  
PREHRAMBENA I KOZMETIČKA  
INDUSTRIJA, D. D., Zagreb, HR;

(72) Původce:

Narandja Amalijsa, Zagreb, HR;  
Lopotar Nevenka, Zagreb, HR;

(74) Zástupce:

Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou  
12, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty 12,13-Epoxy-tylosinu a způsob  
jejich výroby**

(57) Anotace:

Vynález se týká derivátů 12, 13-epoxy-tylosi-  
nu, nových semisyntetických antibiotik ze  
skupiny tylosinů a způsobu jejich přípravy.  
Podle tohoto vynálezu hydrogenace 12, 13-  
epoxy-tylosinových derivátů a následující oxi-  
mace poskytuje následující tylosinové deriva-  
ty: 10, 11-dihydro-12, 13-epoxy- respektive  
10,11-dihydro-12,13-epoxy-oxim-. Přímá oxi-  
mace derivátů 12,13-epoxy-tylosinu dává  
12,13-epoxy-oximové deriváty tylosinu.

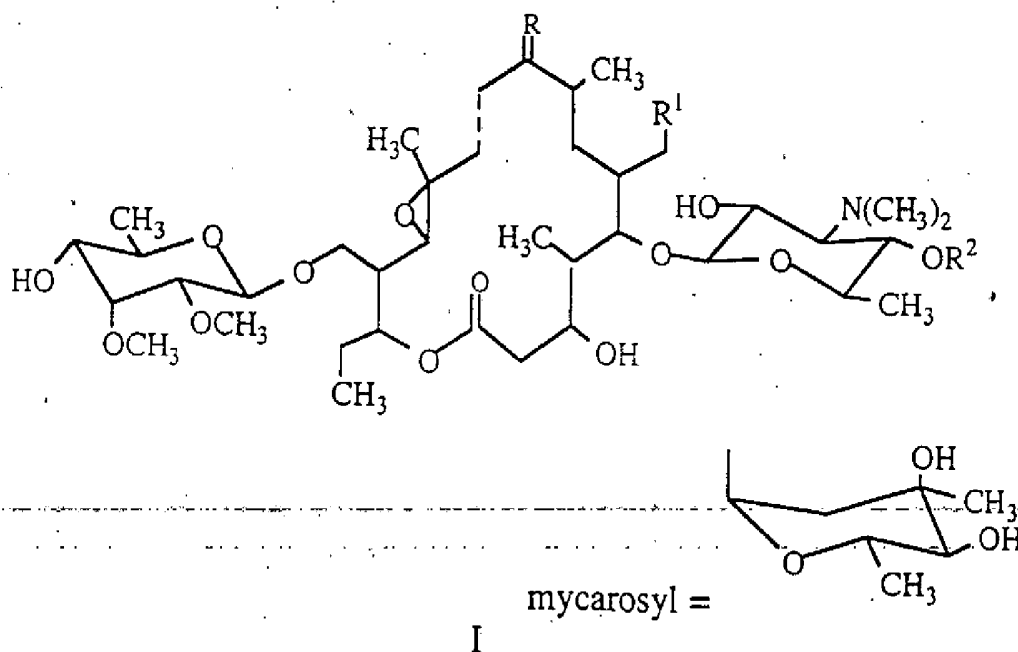
CZ 2290-96 A3

|                                     |             |
|-------------------------------------|-------------|
| z.j.                                | 0 5 6 2 7 7 |
| DOŠLO                               |             |
| 0 1. VIII 9 6                       |             |
| URAD<br>PRŮMYSLového<br>VLASTNICTVÍ |             |
| PŘÍL.                               |             |

## Deriváty 12,13-epoxy-tylosinu a způsob jejich výroby

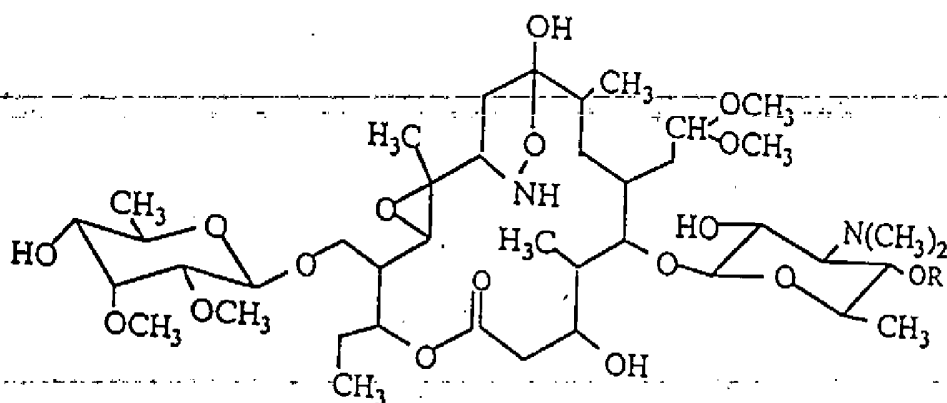
### Oblast techniky

Vynález se týká derivátů tylosinu, nových syntetických produktů ze třídy makrolidů, vykazujících antimikrobiální aktivitu. Přesněji řečeno, týká se tento vynález 12,13-epoxy-tylosinových derivátů, které lze vyjádřit obecným vzorcem I

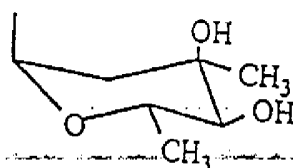


kde R znamená O,  $R^1$  znamená CHO nebo  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu a

kde R znamená NOH,  $R^1$  znamená CHO nebo  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $R^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu a sloučenin vzorce II



mycarosyl =



II

|             |
|-------------|
| PRIL        |
| VLASTNÍK    |
| PRŮMYSLOVÝ  |
| GRAD        |
| 2 6 6 6 9 0 |
| 01500       |
| 2 6 6 6 9 0 |
| 2 6 6 6 9 0 |

kde R znamená H nebo mycarosyl a způsobu přípravy uvedených sloučenin.

#### Dosavadní stav techniky

Dosud byla vyzkoušena série modifikací v dienuvé části 16ti-členného tylosinového kruhu. Je známo, že přidání thiolů poskytuje 11-thioethery tylosinu (S.Omura US patent 4 594 338). Je také známo, že katalytickou hydrogenací dienu a oximací v poloze C-9 a C-20 byl připraven 10,11,12,13-tetrahydroderivát, respektive jeho oxim (A.Naranda US 5 023 240).

Je známo, že selektivní oxidace tylosinu poskytuje 12,13-epoxy-deriváty (A.K.Mallams US 4 808 575). Byly také připraveny i další deriváty jiných 16-členných makrolidů obsahující 12,13-epoxidovou strukturu. Je také známo, že

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN

*Mallams*

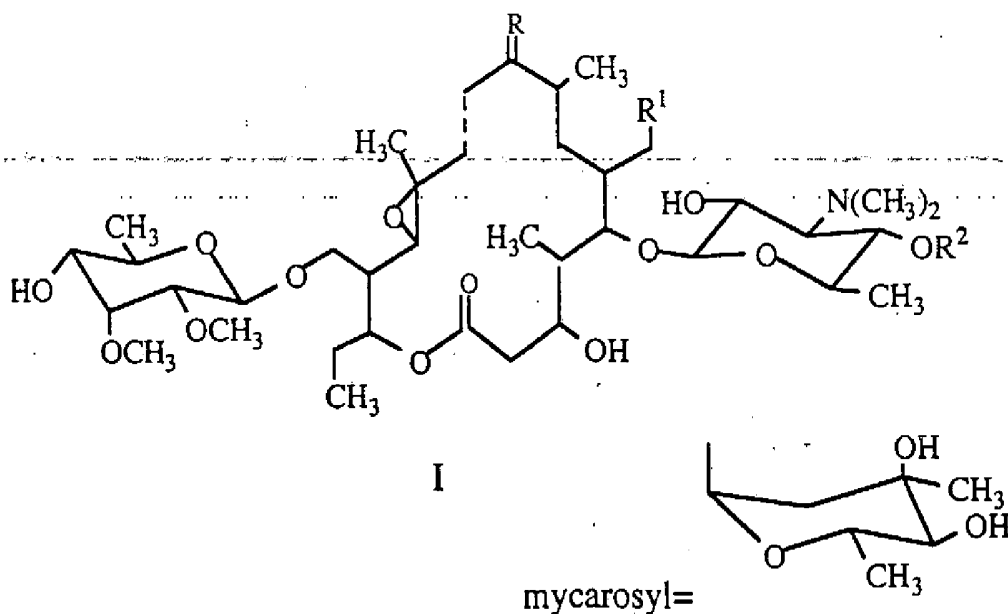
18277

katalytická hydrogenace maridomycinu poskytuje poskytuje 13-hydroxy-10,11,12,13-tetrahydro-maridomycin (M.Muroi, Chem. Pharm. Bull. 24, (1976) 450), kde redukce C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> dvojná vazba je doprovázena otevřením oxiranového kruhu, zatímco katalytická hydrogenace rosamycinu poskytuje 10,11-dihydro-derivát se zachovanou 12,13-epoxy- strukturou. Je také známo, že C-20 aldoximy byly připraveny oximací rosamycinu a jeho 12,13-diepoxy- derivátu (H.Reinmann US4056 616).

V dosud známém stavu techniky nejsou popsány 10,11-dihydro-deriváty 12,13-epoxy-tylosinu a jejich C-9 oximy, oximy 12,13-epoxy-tylosinu ani 10,11-dihydro-12,13-epoxy- sloučeniny s 9,11 epoxymínovým můstkem a není také popsán způsob přípravy těchto sloučenin.

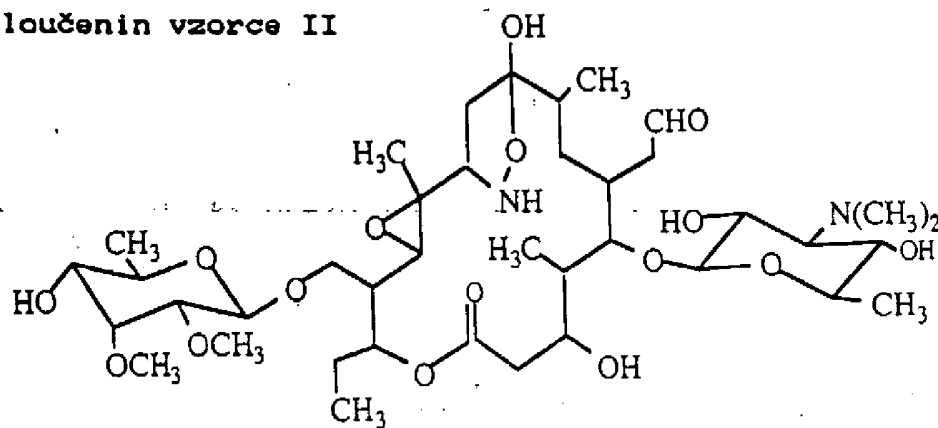
#### Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že deriváty 12,13-epoxy-tylosinu vzorce I



kde R znamená O, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu a

kde R znamená NOH, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu a sloučenin vzorce II

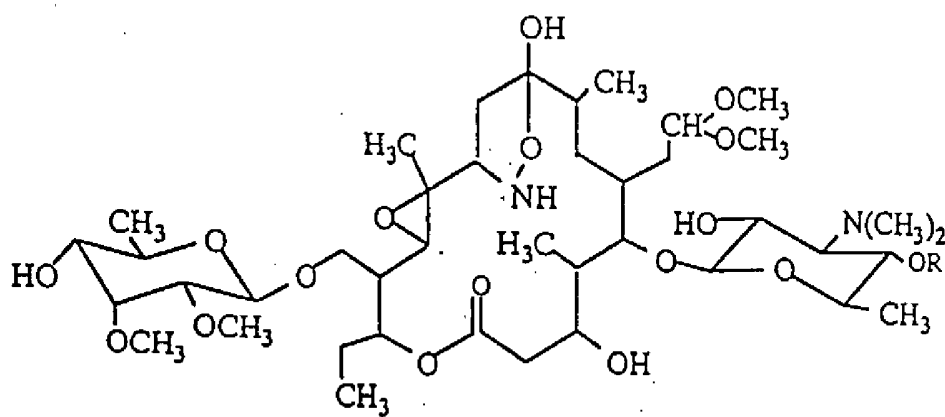


|              |
|--------------|
| PRIL         |
| VLASTNOSTI   |
| PRŮMYŠLOVÉHO |
| GRAD         |
| 25. IX. 96   |
| 00510        |
| 2 6 6 6 9 0  |
| 2.1          |

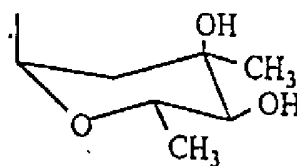
mycarosyl=

II

kde R znamená H nebo mycarosyl, mohou být připraveny způsobem, při němž se sloučenina vzorce III



mycarosyl =



II

5277

A/ kde R znamená CHO nebo  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  znamená H nebo mycarosil a  $\text{R}^2$  znamená  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  nebo  $\text{N}-\text{O}(\text{CH}_3)_2$  pokud  $\text{R}^1$  H, podrobí v organickém rozpouštědle, zejména v nižším  $\text{C}_1-\text{C}_3$  nižším alkoholu, hydrogenací za přítomnosti 2 až 5% hmotnostně paládia na aktivním uhlí a při tlaku vodíku 0,2 až 0,5 MPa při teplotě okolí po dobu 5 až 8 hodin, a pak se popřípadě získaná sloučenina vzorce I

ve kterém R znamená O,  $\text{R}^1$  znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu

podrobí oximaci působením 3 až 6 ekvivalentů hydroxylamin hydrochloridu v pyridinu nebo nižším alkoholu s přidavkem zásady, jako je pyridin (nebo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), v proudu dusíku při pokojové nebo refluxní teplotě po dobu 3 až 7 hodin, načež se popřípadě hydrolyzuje acetalová skupina ve směsi acetonitrilu a 0,2 N HCl (1 : 1) nebo ve směsi acetonitrilu a 1% trifluoroctové kyseliny (1 : 2) při teplotě okolí po dobu 2 hodin.

B/ kde R znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  znamená H nebo mycarosil a  $\text{R}^2$  znamená  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  podrobí oximační reakci, která je popsána shora, a získají se následující produkty:

- sloučenina vzorce I, kde R znamená NOH,  $\text{R}^1$  znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená dvojnou vazbu a

- sloučenina vzorce II, kde R je H nebo mycarosil, se chromatograficky oddělí na silikagelové koloně a popřípadě podrobí hydrolýze acetalové skupiny popsáním způsobem.

V tomto vynálezu se nové sloučeniny izolují z vodných alkalických roztoků obvyklou extrakcí halogenovanými uhlovodíky jako je tetrachlormethan, chloroform nebo methylen chlorid a odpařením na suchý zbytek.

Pokud je to nutné, provede se oddělení reakčního produktu nebo přečištění pro spektrální analýzu na silikagelové koloně (Silikagel 60 Merck Co., 230-400 mesh/ASTH nebo 60-230 mesh/ASTH) pomocí systému rozpouštědel: methylenchlorid - methanol - hydroxid amonný, A (90:9:1,5) nebo B (90:9:0,5).

Identifikace nových sloučenin byla provedena UV a NMR spektroskopií.

Nové sloučeniny vykazují antibakteriální účinnost a mohou se použít jako meziprodukty pro přípravu nových derivátů tylosinu.

Vynález ilustrují následující příklady, které však neznamenaají žádné omezení rozsahu vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad

10,11-dihydro-12,13-epoxy-tylosin-20-dimethylacetal (1)

12,13-Epoxy-tylosin-20-dimethylacetal (2,4 g, 2,4 mmol) se rozpustí ve 240 ml ethanolu, přidá se 10% Pd/C (0,72 g) a směs se hydrogenuje při teplotě okolí pod tlakem vodíku 0,2 MPa po dobu 8 hodin. Po ukončení reakce se katalyzátor oddělí filtrací, ethanol se odpaří za sníženího tlaku až k usušení produktu, který se pak chromatografuje na silikagelové koloně. Výtěžek: 1,25 g (52 %) Rf(A) 0,65

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 5,10 (1H, d, 1"), 4,58 (1H, d, 1"), 4,24 (1H, d, 1")  
3,64 (3H, s, 3"20-OMe), 3,51 (3H, s, 2"1OMe), 3,39  
(3H, s, 20-OMe), 3,24 ((3H, s, 20-OMe), 2,52 (6H,

s, NMe<sub>2</sub>), 1,34(3H,s,12-CH<sub>3</sub>):

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 212,31(s,C-9), 170,48(s,C-1), 103,27(d,C-1')  
102,94(d,C-20), 99,36(d,C-1''), 96,54(d,C-1'')  
60,66(q,3''-OMe), 59,28(s,C-12), 58,30 (q,2''  
OMe), 58,27(d,C-13), 53,21(q,20-OMe), 50,43  
(q,20-OMe), 33,87 (t,C-10), 28,95(t,C-11),  
18,36(q,C-22).

## Příklad 2

10,11-dihydro-12,13-epoxy-tylosin (2)

12,13-epoxy-tylosin (2g, 2,1 mmol) se rozpustí ve 200ml ethanolu, přidá se 10% Pd/C (0,4 g) a hydrogenuje se se při teplotě okolí za tlaku vodíku 0,4 MPa po dobu 7 hodin. Produkt se izoluje postupem, popsaným v příkladě 1.

Výtěžek: 0,92 g (46 %) Rf(A) 0,54

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 9,67 (1H,s,CHO) 5,09(1H,d,1'') 4,58(1H,d,1'')  
4,25(1H,d,1'), 3,65(3H,s,3''-OMe), 3,50(3H,s,  
2''-OMe) 2,51(6H,s,NMe<sub>2</sub>), 1,23(3H,s,12-CH<sub>3</sub>):

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 212,33(s,C-9) 202,86(d,C-20), 170,46(s,C-1)  
103,25(d,C-1') 99,36(d,C-1'') 96,74(d,C-1'')  
60,66(q,3''-OMe) 59,29(s,C-12) 58,37 (q,2''  
OMe;d,C-13) 33,87 (t,C-10) 28,95(t,C-11),  
18,36(q,C-22).

## Příklad 3

10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-20-dimethylacetal (3)



#### Metoda A

12,13-epoxy-desmykosin-N-oxid-dimethylacetal (2,5 g, 2,9 mmol) se rozpustí ve 250 ml ethanolu, přidá se 1,25 g 10% Pd/C a hydrogenuje se se při teplotě okolí za tlaku vodíku 0,5 MPa po dobu 7 hodin. Produkt se izoluje postupem, popsaným v příkladě 1.

Výtěžek: 1,27 g (52 %) Rf(A) 0,57

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 4,56 (1H, d, 1'') - 4,25 (1H, d, 1'') - 3,64 (3H, s, 3'' OMe), 3,51 (3H, s, 2'' OMe), 3,38 (3H, s, 20-OMe) 3,22 (3H, s, 20-OMe) 2,52 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ ) 1,23 (3H, s, 12- $\text{CH}_3$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 212,31 (s, C-9) 170,25 (s, C-1) 103,23 (d, C-1') 102,80 (d, C-20) 99,34 (d, C-1'') 60,45 (q, 3'' OMe) 59,27 (s, C-12), 58,28 (q, 2'' OMe), 58,23 (d, C-13) 53,25 (q, 20-OMe), 50,45 (q, 20-OMe), 33,88 (t, C-10) 28,99 (t, C-11), 18,38 (q, C-22).

#### Metoda B

12,13-epoxy-desmykosin-20-dimethylacetal (3 g, 3,6 mmol) se rozpustí ve 250 ml ethanolu, přidá se 0,6 g 10% Pd/C a hydrogenuje se se při teplotě okolí za tlaku vodíku 0,5 MPa po dobu 8 hodin. Produkt se izoluje postupem, popsaným v příkladě 1 a je identický s produktem, získaným metodou A.

#### Příklad 4

10,11-Dihydro-12,13-epoxydesmykosin (4)

12,13-Epoxydesmykosin (2,4 g, 3,4 mmol) se rozpustí ve 100 ml ethanolu, přidá se 0,72 g 10% Pd/C a hydrogenuje se se při teplotě okolí za tlaku vodíku 0,3 MPa po dobu 8 hodin. Produkt se izoluje postupem, popsaným v příkladě 1.

Výtěžek: 1,3 g (54 %) Rf(A) 0,45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9,65 (1H, s, CHO) 4,55 (1H, d, 1'') 4,24 (1H, d, 1') 3,64 (3H, s, 3'' OMe) 3,51 (3H, s, 2'' OMe) 2,51 (6H, s, NMe<sub>2</sub>); 1,34 (3H, s, 12-CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 212,30 (s, C-9) 202,36 (d, C-20), 170,27 (s, C-1) 103,29 (d, C-1') 99,34 (d, C-1'') 60,47 (q, 3'' OMe) 59,28 (s, C-12) 58,27 (q, 2'' OMe; d, C-13) 33,89 (t, C-10) 28,97 (t, C-11), 18,37 (q, C-22).

#### Příklad 5

10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosinoxim-20-dimethylacetal (5)

Sloučenina 1 (3 g, 3 mmol) se rozpustí v 39 ml pyridinu, přidá se hydroxylamin hydrochlorid (1,25 g, 18 mmol) a míchá se v proudu dusíku při teplotě okolí po dobu 7 hodin. Reakční roztok se zředí 150 ml vody, alkalizuje na pH 9 10% NaOH a při sníženém tlaku se odpaří na třetinový objem. Extrahuje se chloroformem (2 x 60 ml pro pH 6, 2 x 60 ml pro pH 9,5). Spojené extrakty o pH 9,5 se promyjí nasyceným roztokem NaHCO<sub>3</sub>, suší (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a odpaří na suchý zbytek.

Výtěžek: 1,83 g (61,3 %), Rf(A) 0,45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 10,23 (1H, s, 9-NOH), mizí s přimísením D<sub>2</sub>O, 4,99 (1H, d, 1'') 4,45 (1H, d, 1'') 4,22 (1H, d, 1') 3,49 (3H, s, 3'' OMe) 3,45 (3H, s, 2'' OMe) 3,23 (3H,

s, 20-OMe) 3,14(3H, s, 20-OMe) 2,46(6H, s, NMe<sub>2</sub>)  
1,25(3H, s, 12-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 173,19(s, C-1) 161,69(s, C-9) 104,17(d, C-1')  
102,06(d, C-20), 100,64(d, C-1'') 96,65(d, C-1'')  
62,30(s, C-12) 61,69(d, C-13) 61,43(q, 3''-OMe)  
59,09(q, 2''-OMe) 16,32(q, C-22).

#### Příklad 6

10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-oxim-20-dimethyl-  
acetal (6)

Sloučenina 3 (2 g, 2,4 mmol) se rozpustí ve 20 ml methanolu, přidá se 0,64 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, hydroxylamin hydrochlorid (0,84 g, 12,3 mmol) a míchá se pod proudem dusíku při refluxní teplotě 3 hodiny. Reakční roztok se pak smísí s 60 ml vody a izoluje se z něho produkt gradientovou extrakcí, jak je popsáno v příkladu 5.

Výtěžek: 1,1 g (0,54 %), R<sub>f</sub>(A) 0,33

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO)ppm 10,22(1H, s, 9-NOH), níží s přimísením D<sub>2</sub>O,  
4,43(1H, d, 1'') 4,19(1H, d, 1') 3,47(3H, s, 3''-OMe)  
3,43(3H, s, 2''-OMe) 3,21(3H, s, 20-OMe)  
3,12(3H, s, 20-OMe) 2,42(6H, s, NMe<sub>2</sub>) 1,24(3H, s, 12-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 172,98(s, C-1) 161,62(s, C-9) 103,98(d, C-1')  
102,05(d, C-20) 100,51(d, C-1'') 62,27(s, C-12)  
61,73(d, C-13) 61,42(q, 3''-OMe) 59,09(q, 2''-OMe) 16,30(q, C-22).

# Příklad 7

10,11-dihydro-12,13-epoxy-tylosin-oxim (7)

10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-oxim (8)

Sloučenina (5) (2 g, 2 mmol) se rozpustí ve směsi 20 ml acetonitrilu a 20 ml 0,2N HCl a míchá se při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Reakční roztok se zředí 20 ml vody, zalkalizuje na pH 9 NaOH, extrahuje chloroformem (2 x 30 ml), suší (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) a odpaří na suchý zbytek. Surový produkt se chromatografuje na silikagelové koloně.

Výtěžek: 0,64 g (34 %) sloučeniny 7, R<sub>f</sub>(B) 0,30

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO)ppm 10,23(1H,s,9-NOH), mizí s přimísením D<sub>2</sub>O,  
9,67(1H,s,CHO) 4,95(1H,d,1'') 4,45(1H,d,1''')  
4,21(1H,d,1') 3,49(3H,s,3''OMe) 3,45(3H,s,  
2''OMe) 2,47(6H,s,NMe<sub>2</sub>) 1,25(3H,s,12-CH<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm 203,11(d,C-20) (173,18(s,C-1) 161,65(s,C-9)  
104,15(d,C-1') 100,62(d,C-1'') 96,63(d,C-1''')  
62,30(s,C-12) 61,76(d,C-13) 61,42(q,3''OMe)  
59,25(q,2''OMe) 16,46(q,C-22);

a 0,35 g (23 %) sloučeniny 8, R<sub>f</sub>(B) 0,22

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO)ppm 10,21(1H,s,9-NOH), mizí s přimísením D<sub>2</sub>O,  
9,68(1H,s,CHO) 4,43(1H,d,1'') 4,18(1H,d,1')  
3,46(3H,s,3''OMe) 3,43(3H,s,2''OMe) 2,45(6H,  
s,NMe<sub>2</sub>) 1,22(3H,s,12-CH<sub>3</sub>);

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 202,98 (d, C-20) 172,97 (s, C-1) 161,63 (s, C-9) 103,98 (d, C-1') 100,33 (d, C-1'') 62,29 (s, C-12) 61,73 (d, C-13) 61,40 (q, 3" OMe) 59,23 (q, 2" OMe), 16,45 (q, C-22).

#### Příklad 8

10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-oxim (8)

Sloučenina (6) (1,3 g, 1,5 mmol) se rozpustí ve směsi 13 ml acetonitrilu a 26 ml 1% trifluoroctové kyseliny ve vodě a míchá se při teplotě okolí po dobu 2 hodin. Izolace produktu se provádí stejně, jak je popsáno v příkladě 7.

Výtěžek: 1 g (81 %) sloučeniny identických spektrálních vlastností jako je sloučenina 8 z příkladu 7.

#### Příklad 9

12,13-Epoxy-desmykosin-oxim-20-dimethylacetal (9)

9-Hydroxy-10,11-dihydro-12,13-epoxy-9,11-(epoxyimino)-desmykosin-20-dimethylacetal (10)

12,13-epoxy-desmykosin-oxim-20-dimethylacetal (2 g, 2,4 mmol) se rozpustí v 16 ml pyridinu, se přidá hydroxylamin hydrochlorid (1,0 g, 14,4 mmol) a míchá se v proudu dusíku při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Reakční roztok se zředí 160 ml vody, zalkalizuje na pH 9 10% NaOH a extrahuje se chloroformem (2 x 80 ml). Spojené extrakty se suší a odpaří na suchý zbytek. Surový produkt (1,76 g) se chromatografuje na silikagelové koloně soustavou rozpouštědel A.

Výtěžek: 0,43 g (24 %) sloučeniny 9, Rf(A) 0,38

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO) ppm 10,42 (1H, s, 9-NOH), mizí s přimísením  $\text{D}_2\text{O}$ ,  
6,58 (1H, d, 11), 6,43 (1H, d, 10), 4,46 (1H, d, 1''),  
4,23 (1H, d, 1'), 3,50 (3H, s, 3'' OMe), 3,45 (3H, s,  
2'' OMe), 3,23 (3H, s, 20-OMe), 3,14 (3H, s, 20-OMe)  
2,47 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm 172,82 (s, C-1), 158,86 (s, C-9), 136,33 (d, C-11)  
115,86 (d, C-10), 104,15 (d, C-1') 102,12 (d, C-20)  
100,58 (d, C-1''), 63,94 (d, C-13), 61,43 (q, 3''  
OMe), 59,38 (s, C-12), 59,11 (q, 2'' OMe), 14,81  
(q, C-22);

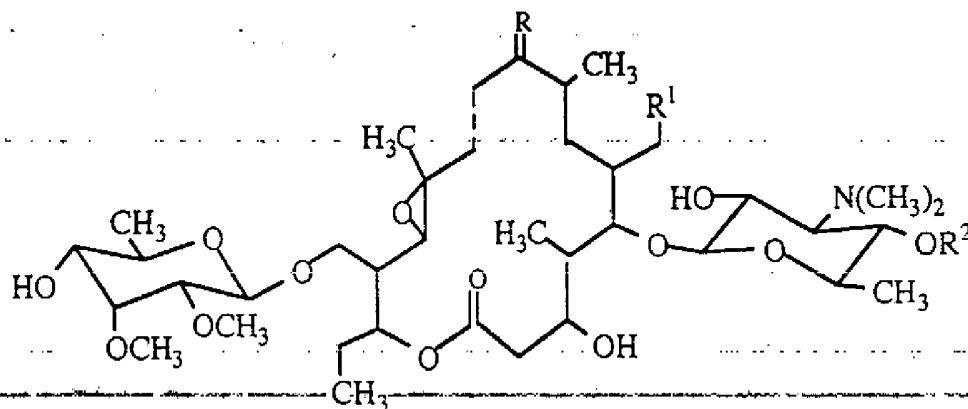
a 0,83 g (47 %) sloučeniny 10, Rf(A) 0,32

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO) ppm 4,45 (1H, d, 1''), 4,22 (1H, d, 1'), 3,49 (3H, s, 3''  
OMe), 3,45 (3H, s, 2'' OMe), 3,23 (3H, s, 20-OMe),  
3,14 (3H, s, 20-OMe), 2,46 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm (170,04 (s, C-1), 110,23 (s, C-9), 104,08 (d, C-1')  
102,51 (d, C-20), 100,24 (d, C-1''), 63,37 (d, C-13)  
61,44 (q, 3'' OMe), 60,67 (s, C-12), 59,13 (q, 2''  
OMe), 54,34 (d, C-11), 15,24 (q, C-22).

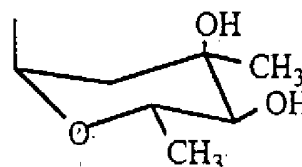
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty 12,13-epoxy-tylosinu vzorce I



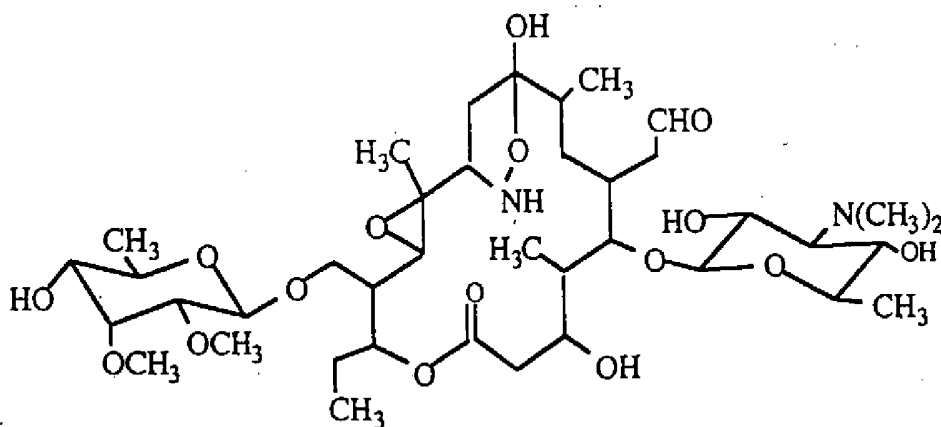
mycarosyl =

I



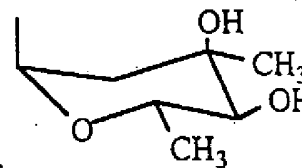
kde R znamená O, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu;

kde R znamená NOH, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu a sloučenin vzorce II



mycarosyl =

II

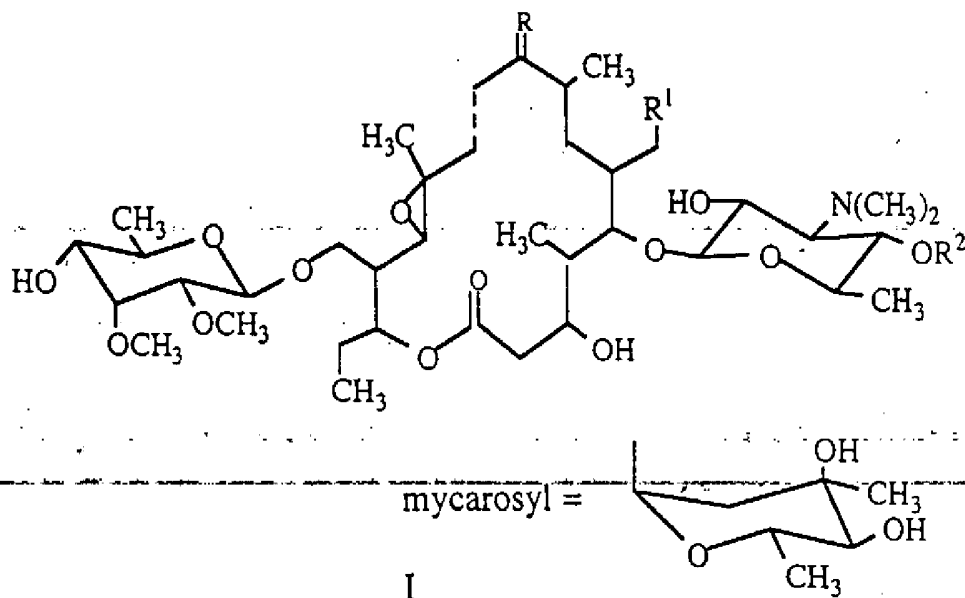


kde R znamená H nebo mycarosyl.

2. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosin-20-dimethylacetal
3. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosin
4. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-20-dimethylacetal
5. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin
6. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosin-oxim-20-dimethylacetal
7. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-desmykosin-oxim-20-dimethylacetal
8. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosin-oxim
9. 10,11-Dihydro-12,13-epoxy-tylosin-oxim
10. 12,13-Epoxy-tylosin-oxim-20-dimethylacetal
11. 12,13-Epoxy-desmykosin-oxim-20-dimethylacetal
12. 12,13-epoxy-tylosin-oxim
13. 12,13-epoxy-desmykosin-oxim
14. 9-Hydroxy-10,11-Dihydro-12,13-epoxy-9,11-epoxyimino-tylosin-20-dimethylacetal
15. 9-Hydroxy-10,11-Dihydro-12,13-epoxy-9,11-epoxyimino-desmykosin-20-dimethylacetal



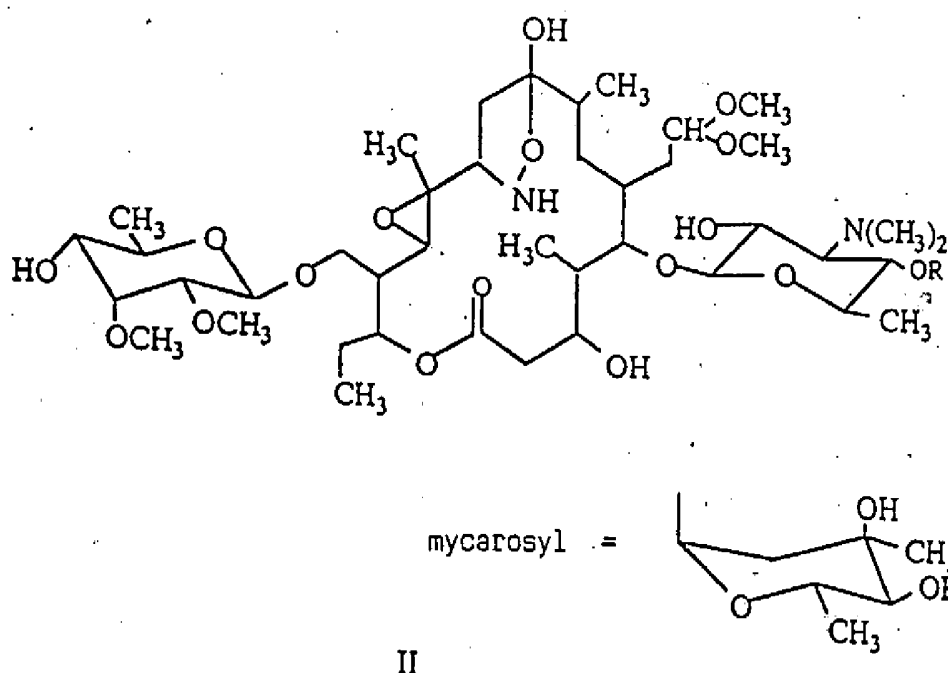
16. Způsob výroby derivátů 12,13-epoxy-tylosinu vzorce I.



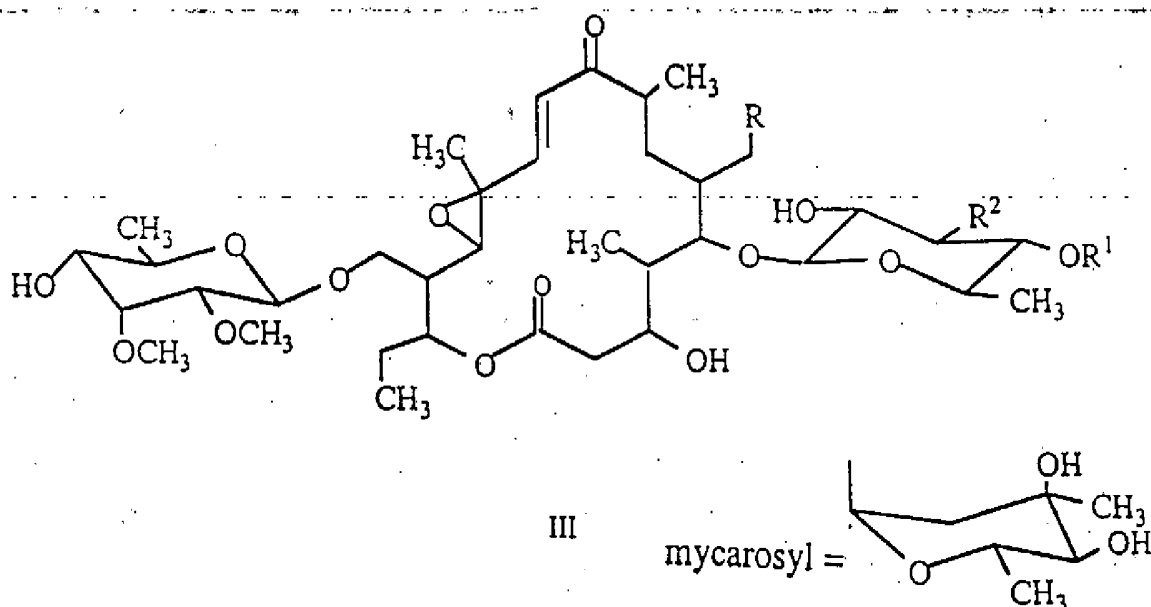
|              |
|--------------|
| PRIL         |
| VLASTNOSTI   |
| PRŮMYSLOVÉHO |
| URAD         |
| 2 6 IX 9 6   |
| 00810        |
| 2 6 6 6 9 0  |
| 2.2          |

kde R znamená O, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu,

kde R znamená NOH, R<sup>1</sup> znamená CHO nebo CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>2</sup> znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu a sloučenin vzorce II



kde R znamená H nebo mycarosyl v y z n a č u j í c í s e  
t í m , že se sloučenina vzorce III



A/ kde R znamená CHO nebo  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  znamená H nebo mycarosyl a  $\text{R}^2$  znamená  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  nebo  $\text{N}-\text{O}(\text{CH}_3)_2$  pokud  $\text{R}^1$  H, podrobí v organickém rozpouštědle, zejména v nižším  $\text{C}_1-\text{C}_3$  nižším alkoholu, hydrogenaci za přítomnosti 2 až 5% hmotnostně paládía na aktivním uhlí a při tlaku vodíku 0,2 až 0,5 MPa při teplotě okolí po dobu 5 až 8 hodin, a pak se popřípadě získaná sloučenina vzorce I

ve kterém R znamená O,  $\text{R}^1$  znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená jednoduchou vazbu podrobí oximaci působením 3 až 6 ekvivalentů hydroxylamin hydrochloridu v pyridinu nebo nižším alkoholu s přidavkem zásady, jako je pyridin (nebo  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), v proudu dusíku při pokojové nebo refluxní teplotě po dobu 3 až 7 hodin, načež se popřípadě hydrolyzuje acetalová skupina:

B/ kde R znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  znamená H nebo mycarosil a  $\text{R}^2$  znamená  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  podrobí oximační reakci, která je popsána shora, a získají se následující produkty:

- sloučenina vzorce I, kde R znamená NOH,  $\text{R}^1$  znamená  $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $\text{R}^2$  znamená H nebo mycarosyl a --- znamená dvojnou vazbu a

- sloučenina vzorce II, kde R je H nebo mycarosil, se chromatograficky oddělí na silikagelové koloně a popřípadě podrobí hydrolýze acetalové skupiny.

17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že hydrolýza se provádí ve směsi acetonitrilu a 0,2N HCl (1 : 1) nebo acetonitrilu a 1% kyseliny trifluoroctové ve vodě (1 : 2) při teplotě okolí po dobu 2 hodin.