



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 01.03.1971 (P. 146572)

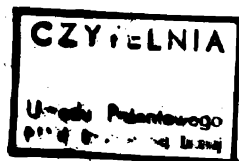
Pierwszeństwo 13.04.1970 Wielka
Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07d 9/00

Int. Cl.²
C07D 313/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, Londyn (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania erytromycyloimin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych erytromycyloimin, które znalazły zastosowanie jako antybiotyki oraz jako półprodukty do otrzymywania erytromycyloamin.

Erytromycyloiminy przedstawia wzór ogólny 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R_4 oznacza grupę kladynozylową, a R_5 oznacza grupę dezosoaminową.

Czyniono wiele prób przekształcania erytromycyny w erytromycyloaminę, to jest 9-amino-3-0-kladynozyl-5-0-dezosoaminylo-6,11,12-trójhidroksy-2, 4, 6, 8, 10, 12-sześciometylopentadekanolid - 13. Wiadomo, że erytromycyna reaguje z hydroksyloaminą dając oksym erytromycyny, który w obecności tlenu platyny można katalitycznie zredukować wodorem pod ciśnieniem 50 atmosfer, otrzymując erytromycyloaminę. Redukcja ta postępuje jednak bardzo powoli i reakcja trwa 12—30 godzin, przy czym stosunek ilościowy katalizatora do substratu jest bardzo niekorzystny, gdyż wynosi około 1:2 w stosunku wagowym (E. H. Massey i inni, Tetrahedron Letters, 157, 1970). W brytyjskim opisie patentowym nr 1 100 504 podano również, że wspomniany wyżej oksym można zredukować do aminy za pomocą borowodoru sodowego, ale jak stwierdzono (E. H. Massey i inni, Tetrahedron Letters, 157, 1970), określenie „oksym” użyte w tym opisie patentowym oznacza faktycznie chlorowoderek tego oksymu i opisana redukcja nie prowadzi faktycznie do otrzymania aminy,

2

lecz tylko oksymowej zasady wspomnianego chlorowodoru. Tak więc jedynym znanym sposobem otrzymywania erytromycyloaminy jest faktycznie tylko opisana wyżej, przebiegająca niekorzystnie, redukcja za pomocą wodoru.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie z dużą wydajnością związków erytromycyloimin o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R_4 oznacza grupę kladynozylową a R_5 oznacza grupę dezosoaminową. Sposób ten polega na tym, że oksym erytromycyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza grupę $=NOH$, redukuje się za pomocą jonów metalu przejściowego będących w stanie niskiej wartościowości i mających potencjał redoksy wystarczający do zredukowania oksymu o wzorze 2 do iminy o wzorze 1.

Jako jony metalu przejściowego zgodnie z wynalazkiem stosuje się np. jony molibdenu, tytanu, wanadu lub chromu w stanie niskiej wartościowości, a zwłaszcza Ti^{3+} , V^{2+} i Cr^{2+} . Jony te mogą pochodzić ze związku przejściowego metalu użytego w ilościach stechiometrycznych względem oksymu o wzorze 2, albo w ilościach mniejszych. Po zakończeniu redukcji regeneruje się użyty związek metalu przejściowego za pomocą środka redukującego, np. amalgamatu cynku albo elektrolitycznie.

Związki o wzorze ogólnym 1 można zredukować dalej do odpowiedniej erytromycyloaminy A, ery-

tromycyloaminy B i ich odpowiednich epi-stereoizomerów.

Związki iminowe o wzorze ogólnym 1 są związkami nowymi o czym świadczą następujące fakty:

a) widmo tych związków w podczerwieni wykazuje pasmo $C=N$ przy długości fali 1638—1640 cm^{-1} (KBr),

b) związki te badane metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, przy użyciu mieszaniny dwumetyloformamidu z metanolem w stosunku 1:3 wykazują wartości R_f pośrednie między odpowiednimi wartościami dla oksymów i amin,

c) wyniki analizy elementarnej odpowiadają wynikom obliczonym dla odpowiednich wzorów,

d) wzorcowa reakcja, a mianowicie redukcja ketoksymu metylometylowego za pomocą jonu przejściowego metalu daje w wyniku całkowitą przemianę w odpowiednią iminę, co potwierdzają wyniki badań spektroskopowych i przekształcenie produktu tej reakcji w znany chlorowodorek oraz

e) związki te łatwo ulegają redukcji, tworząc odpowiadające im związki erytromycyloaminowe.

Erytromycynoiminy o wzorze ogólnym 1 wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być stosowane do wytwarzania erytromycyloamin, a ponieważ wykazują właściwości antybiotyczne, zwłaszcza w stosunku do organizmów gram-dodatnich, mogą być również stosowane do leczenia zakażeń wywoływanych tymi mikroorganizmami u ssaków. W tym celu związki te stosuje się w dawkach dziennych 0,5—2 g, podzielonych na kilka porcji, w postaci środków farmaceutycznych. Środki te zawierają erytromycynoiminę o wzorze 1 wytwarzaną sposobem według wynalazku jako substancję czynną, razem z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem. Środki te wytwarza się sposobami znanymi, korzystnie w postaci kapsułek lub tabletek. Mogą one być też stosowane do zwalczania gronkowców i paciokowców na przyrządach, urządzeniach, podłogach i ścianach w przychodniach weterynaryjnych, dentystycznych i w szpitalach. W tym celu związki te stosuje się w postaci roztworów wodnych, zwykle zawierających substancję powierzchniowo czynną.

Wynalazek jest dokładniej wyjaśniony w niżej podanych przykładach.

Przykład I. 5 g oksymu erytromycyny A i 10 g octanu amonowego rozpuszcza się w 50 ml metanolu i mieszając w atmosferze azotu dodaje powoli około 10 ml wodnego roztworu tróchlorku tytanu, zawierającego 15 g tego związku w 100 ml roztworu. Roztwór wkrapla się aż do powstania trwałego zabarwienia, po czym miesza się w ciągu 5 minut. Następnie mieszaninę ekstrahuje się wodą (wartość pH doprowadzona do 10) i eterem dwuetylowym. Warstwę eterową suszy się nad siarczanem magnezowym, przesącza i z przesączu odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 4,8 g sta-

łej szklistej pozostałości, którą za pomocą wyżej podanych metod identyfikuje się jako erytromycynoiminę A.

Reakcję tę można też prowadzić bez użycia substancji buforowej, takiej jak octan amonowy, lecz stosując jako produkt wyjściowy oksym erytromycyny B, przy czym otrzymuje się erytromycynoiminę B.

Przykład II. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując roztwór chlorku dwuwartościowego wanadu, otrzymany przez redukcję roztworu wanadnianu amonowego amalgamatem cynkowym, otrzymuje się erytromycynoiminę A lub erytromycynoiminę B.

Przykład III. Roztwór 2 g tróchlorku chromu w 7 ml wody dodaje się w zamykanej rurze do mieszaniny 0,4 g pyłu cynkowego i 1,5 ml rtęci, po czym miesza się aż do otrzymania niebiesko zabarwionego roztworu zawierającego chlorek chromowy. Do otrzymanego roztworu dodaje się, mieszając, roztwór 0,3 g oksymu erytromycyny A w 15 ml metanolu i następnie miesza w ciągu 30 minut. Próba metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazuje wytworzenie erytromycynoiminy A z dobrą wydajnością. Związek ten wyosabia się metodą ekstrakcji, jak opisano w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania erytromycyloimin o ogólnym wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę wodorotlenową, R_4 oznacza grupę kladynozylową, a R_5 oznacza grupę dezosoaminową, **znamienny tym**, że oksym erytromycyny o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 , R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, a R_6 oznacza grupę $=NOH$, redukuje się jonami metalu przejściowego, przy czym jony te są w stanie niskiej wartościowości i mają potencjał redoksy dostateczny do zredukowania tego oksynu do iminy o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako jony metalu przejściowego stosuje się jony molibdenu, tytanu, wanadu lub chromu.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako jony stosuje się jony Ti^{3+} , V^{2+} lub Cr^{2+} .

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się jony metalu przejściowego, otrzymane ze związku metalu przejściowego użytego w ilości stechiometrycznej w stosunku do oksymu o wzorze 2.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się jony metalu przejściowego, otrzymane ze związku metalu przejściowego użytego w ilości mniejszej od ilości stechiometrycznej w stosunku do oksymu o wzorze 2 i po zakończeniu redukcji związek metalu przejściowego regeneruje się.

