

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 99137

Patent dodatkowy
do patentu _____

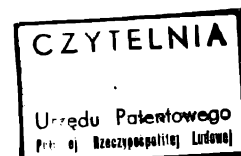
Zgłoszono: 15.07.76 (P. 191190)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.05.77

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1980

Int. Cl.². C12D 9/14
C07D 313/00



Twórcy wynalazku: Irena Dzięgielewska, Tadeusz Głąbski, Halina Dahlig,
Wojciech Sławiński, Eugeniusz Paweł Dziliński,
Andrzej Schaeffer, Sławomir Naperty, Marek Biedrzycki
Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa;
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych soli cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem glukonowym i jego pochodnymi

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania soli cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem glukonowym i jego pochodnymi.

Sole cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem glukonowym i jego pochodnymi są nowymi związkami z grupy antybiotyków erytromycynowych i wykazują wysoką aktywność przeciwbakteryjną.

W chwili obecnej wiadomo jest, że cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A, otrzymywany w reakcji erytromycyny A z węglanem etylenu, wykazuje korzystniejsze właściwości od antybiotyku macierzystego. Jednakże jedna z jego soli, L-asparaginian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A dający po podaniu doustnym wysoki poziom antybiotyku w surowicy, a zwłaszcza w tkance płucnej, co jest niezwykle cenne w leczeniu infekcji układu oddechowego, nie nadaje się do stosowania dożylnego. W związku z tym otrzymano nowe pochodne dobrze rozpuszczalne w wodzie a tym samym nadające się do stosowania dożylnego. W trakcie badań różnych soli zaobserwowano mianowicie korzystne właściwości fizykochemiczne, przeciwbakteryjne i farmakologiczne nowej dotychczas nieznanej grupy soli cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, a mianowicie soli kwasu glukonowego i jego pochodnych z cyklicznym 11,12-węglanem erytromycyny A.

Moc biologiczna otrzymanego sposobem według wynalazku D-glukoheptonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A oznaczona metodą płytkowo-cylinderkową przy użyciu szczepu *Bacillus pumilus* NCTC 8241 wynosi wobec standardu erytromycyny 1700 mcg/mg, zaś dla laktobionianu czyli 4-D-galaktozydo-D-glukonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A wynosi 1500 mcg/mg, podczas gdy dla laktobionianu erytromycyny A według USP XVII wynosi 600 mcg/mg w przeliczeniu na zasadę bezwodną.

Najmniejsze stężenia hamujące (MIC) omawianych soli są dla większości szczepów tego rzędu co dla cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A. Właściwości soli, a mianowicie ich dobra rozpuszczalność w wodzie pozwalają na sporządzenie roztworów nadających się do iniekcji. Po dodaniu dożylnym uzyskuje się wysokie poziomy w tkance płucnej, znacznie wyższe niż w przypadku stosowania odpowiednich pochodnych erytromycyny A.

I tak po dożylnym podaniu szczurom tych samych wagowo ilości glukoheptonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A i laktobionianu erytromycyny A, przyjmując poziomy antybiotyku w tkance płucnej po podaniu laktobionianu erytromycyny A za 100%, dla glukoheptonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A otrzymuje się odpowiednio: po 15 minutach od podania – 340%, po 30 minutach – 170%, po 1 godzinie – 210%, po 3 godzinach – 960%, po 5 godzinach – 1090%.

Sposobem według wynalazku sole cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem glukonowym i jego pochodnymi, zwłaszcza z kwasem glukoheptonowym i laktobionowym, otrzymuje się działając na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A stechiometryczną ilością kwasu glukonowego lub jego pochodnej, ewentualnie laktonem kwasu glukonowego lub laktonem jego pochodnej w mieszaninie wody z rozpuszczalnikiem organicznym, korzystnie z niższym alkoholem alifatycznym lub ketonem, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, w czasie potrzebnym do uzyskania roztworu. Z tak otrzymanego roztworu wyodrębnia się produkt reakcji przez wytrącenie rozpuszczalnikiem organicznym, takim jak eter etylowy, lub odparowuje się otrzymany roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, bądź poddaje się suszeniu rozpyłowemu względnie procesowi liofilizacji po uprzednim usunięciu rozpuszczalnika organicznego ze środowiska reakcji.

Przykład I. 1,56 g (0,0075 mola) γ -laktonu kwasu α -D-glukoheptonowego rozpuszczono w 20 ml wody i ogrzewano w temperaturze wrzenia w czasie około 2 godzin. Do schłodzonego do temperatury pokojowej roztworu dodano 25 ml alkoholu etylowego oraz 5,7 g (0,0075 mola) cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A. Zawiesinę mieszano w temperaturze 40°C. przez około 1 godzinę, a następnie roztwór przesączono i produkt wytrącono za pomocą bezwodnego eteru etylowego. Wytrącony osad odsączono, przemyto bezwodnym eterem etylowym i suszono pod zmniejszonym ciśnieniem. W ten sposób otrzymano 6,5 g (90% wydajności teoretycznej) α -D-glukoheptonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1650 mcg/mg (aktywność – 1770 mcg/mg przy założeniu aktywności cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A: 2300 mcg/mg) i temperaturze topnienia 130–152°C. Związek ten rozpuszcza się w wodzie, metanolu, acetonie, dioksanie, nie rozpuszcza się natomiast w eterze etylowym, chloroformie, benzenie.

Analiza dla $C_{49}H_{79}NO_{22}$ (986,12)

Obliczono: 54,81% C; 8,07% H; 1,42% N.

Otrzymano: 54,73% C; 77,93% H; 1,47% N.

Widmo IR (KBr): 3440, 2980, 2940, 1815, 1750, 1620, 1470 cm^{-1} .

Przykład II. Roztwór 0,78 g (0,00375 mola) γ -laktonu kwasu α -D-glukoheptonowego w 20 ml wody ogrzewano w temperaturze wrzenia w czasie około 1 godziny. Następnie schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 30 ml. alkoholu etylowego i dodano 2,85 g (0,00375 mola) cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A. Początkowo zawiesinę, a następnie roztwór mieszano do chwili, aż wynik chromatografii cienkowarstwowej wykazywał nieobecność laktonu kwasu α -D-glukoheptonowego. Następnie oddestylowano alkohol etylowy w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymany roztwór przesączono i poddano liofilizacji. Otrzymano 3,1 g (95% wydajności teoretycznej) α -D-glukoheptonianu cyklicznego 11,12-cyklicznego węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1700 mcg/mg i temperaturze topnienia 130–152°C.

Przykład III. DO roztworu 0,312 g (0,0015 mola) γ -laktonu kwasu α -D-glukoheptonowego w 2 ml wody dodano roztwór 1,14 g (0,0015 mola) cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w 6 ml acetonu ogrzewano w temperaturze wrzenia przez około 3 godziny. Następnie roztwór schłodzono, sączono i zatężono w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano 1,25 g (86% wydajności teoretycznej) α -D-glukoheptonianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1720 mcg/mg i temperaturze topnienia 130–152°C.

Przykład IV. Do roztworu 1,52 g (0,0020 mola) cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w metanolu dodano mieszając porcjami wodny roztwór kwasu laktobionowego w takiej ilości, aby pH mieszaniny po reakcji wynosiło około 7. Do roztworu dodano bezwodny siarczan sodu i całość pozostawiono na noc. Po odsączeniu soli nieorganicznych roztwór metanolowy zatężono w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości około 10 ml i rozcieńczono pięciokrotną objętością eteru etylowego. Wypada bezbarwny osad, który krzepnie po przemyciu nową porcją zimnego eteru etylowego. Odsączony produkt ponownie rozpuszczono w metanolu i wytrącono eterem etylowym. Otrzymano w ten sposób 1,50 g (67% wydajności teoretycznej) laktobionianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności biologicznej 1410 mcg/mg i temperaturze topnienia 140–150°C.

Przykład V. Do roztworu 5,7 g (0,0075 mola) cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w 95% etanolu dodano podczas mieszania wodny roztwór 2,7 g (0,0075 mola) kwasu laktobionowego. Roztwór mieszano 24 godziny w temperaturze pokojowej, przesączono, i poddano suszeniu rozpyłowemu. Otrzymano 8,4 g laktobionianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o aktywności 1500 mcg/mg i temperaturze topnienia 140–150°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych soli cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasem glukonowym i jego pochodnymi, z n a m i e n n y t y m, że na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A działa się kwasem glukonowym lub jego pochodną, ewentualnie laktonem kwasu glukonowego lub laktonem jego pochodnej, a otrzymany produkt wyodrębnia się w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną kwasu glukonowego stosuje się kwas laktobionowy.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako lakton pochodnej kwasu glukonowego stosuje się lakton kwasu glukohexonowego.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A działa się stechiometryczną ilością kwasu glukonowego lub jego pochodnej, ewentualnie stechiometryczną ilością laktonu kwasu glukonowego lub laktonu jego pochodnej.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że otrzymany produkt wyodrębnia się przez wytrącenie rozpuszczalnikiem organicznym lub otrzymany roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha, bądź poddaje się suszeniu rozpyłowemu, względnie liofilizacji po uprzednim usunięciu rozpuszczalników organicznych.