



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

74288

(45) Patentin voimaantulopäivä 11.01.1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 H 17/08

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	842894
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.07.84
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	18.07.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.01.85
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.09.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet Italia-Italien(IT) 22104 A/83	18.07.83
Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Pierrel S.p.A., Via Depretis 88, Neapel, Italia-Italien(IT)

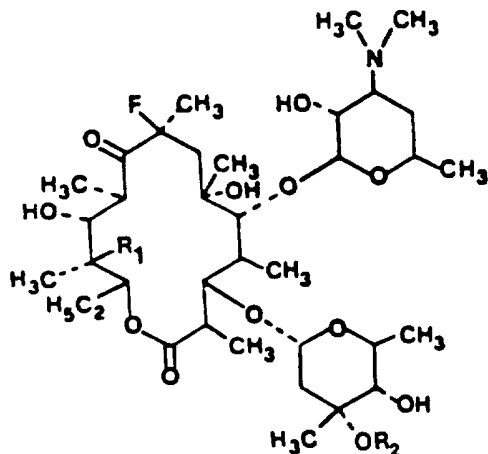
(72) Luciano Toscano, Milano, Italia-Italien(IT)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä (8S)-8-fluorierytromysiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av (8S)-8-fluorerytromyciner

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee menetelmää (8S)-8-fluorierytromysiinin synteesiä varten, joilla on yleinen kaava I



joka edustaa seuraavia yhdisteitä:

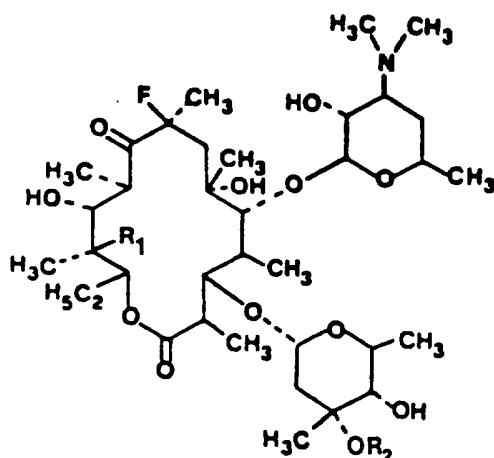
			R ₁	R ₂
(8S)-8-fluorierytromysiini	A	kun	OH	CH ₃
(8S)-8-fluorierytromysiini	B	kun	H	CH ₃
(8S)-8-fluorierytromysiini	C	kun	OH	H
(8S)-8-fluorierytromysiini	D	kun	H	H

jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia antibakteriaalisina aineina.

Menetelmässä vastaava 8,9-anhydroerytromysiini-6,9-hemiketaali fluorataan suoraan perkloryylifluoridilla.

(57) Sammandrag

Uppfinningen hänför sig till ett förfarande för syntes av (8S)-8-fluorerytromycin med den allmänna formeln I

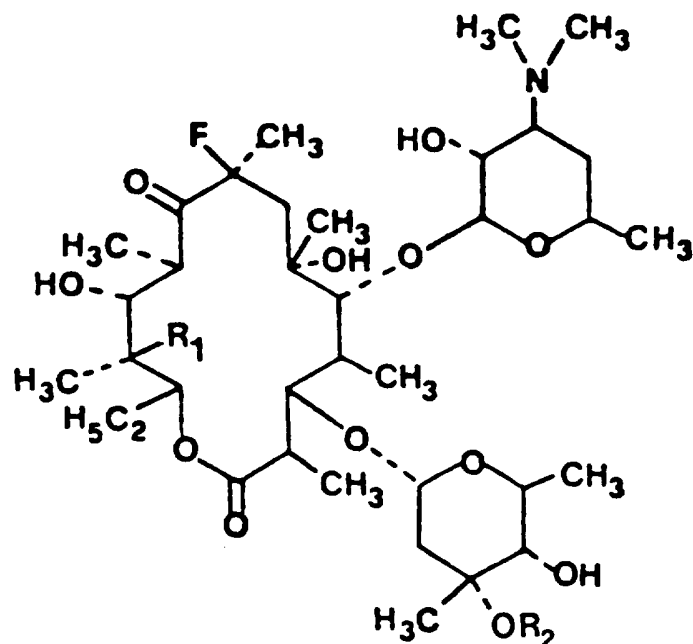


vari R₁ och R₂ i (8S)-8-fluorerytromycin A står för OH respektive CH₃, i (8S)-8-fluorerytromycin B för H respektive CH₃, i (8S)-8-fluorerytromycin C för OH respektive H i (8S)-8-fluorerytromycin D för H respektive H, vilka föreningar är användbara som antibakteriella medel. Enligt förfarandet fluoreras ett motsvarande 8,9-anhydroerytromycin-6,9-hemiketal direkt med perklorylfluorid.

74288

Menetelmä (8S)-8-fluorierytromysiinien valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee menetelmää (8S)-8-fluorierytromysiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



joka edustaa seuraavia yhdisteitä:

		R_1	R_2
(8S)-8-fluorierytromysiini A	kun	OH	CH_3
(8S)-8-fluorierytromysiini B	kun	H	CH_3
(8S)-8-fluorierytromysiini C	kun	OH	H
(8S)-8-fluorierytromysiini D	kun	H	H

jotka yhdisteet ovat käyttökelpoisia antibakteriaalisina aineina.

Kyseisiä makrolidiantibiootteja on jo selostettu EP-patenttihakemuksissa numerot 8220019,6 ja 82201476,7.

Mainituista hakemuksista ensimmäisessä on esitetty mikrobiologinen menetelmä niiden valmistamiseksi, joka menetelmä pohjautuu *S. erythraeus*-lajin suojattujen mutanttien ja monofluoriatun substraatin käyttämiseen. Lähtemällä esimerkiksi (8S)-8-fluorierytronolidista A, muodostuu (8S)-8-fluorierytromysiinin A lisäksi noin 50 % (8S)-8-fluorieryt-

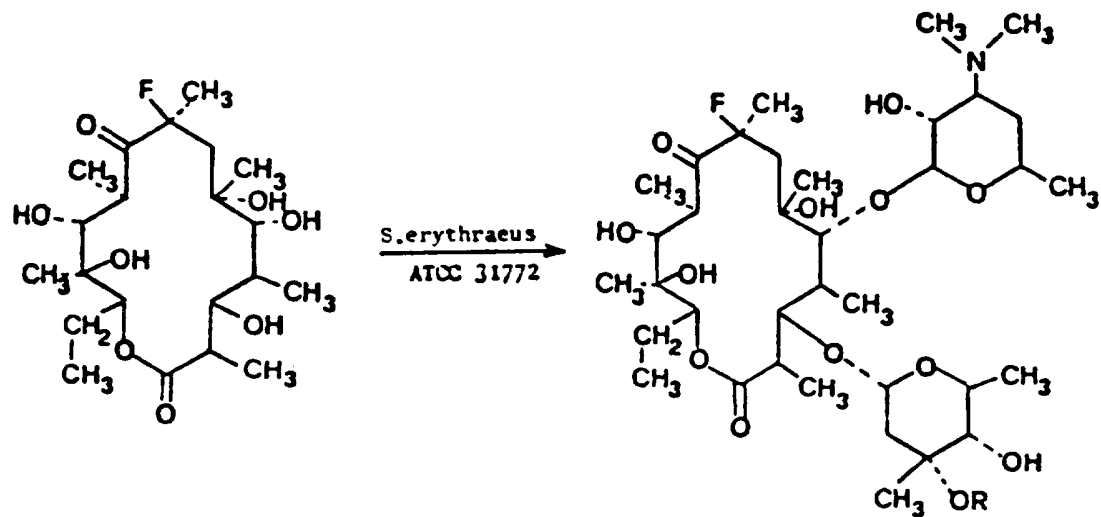
romysiinin A lisäksi noin 50 % (8S)-8-fluorierytromysiiniä C, minkä vuoksi kummankin antibiootin lopullinen saanto pienenee vastaavasti.

Tällaista tapausta edustaa seuraava kaavio I

5

10

15



R = CH₃ (8S)-8-fluorierytromysiini A

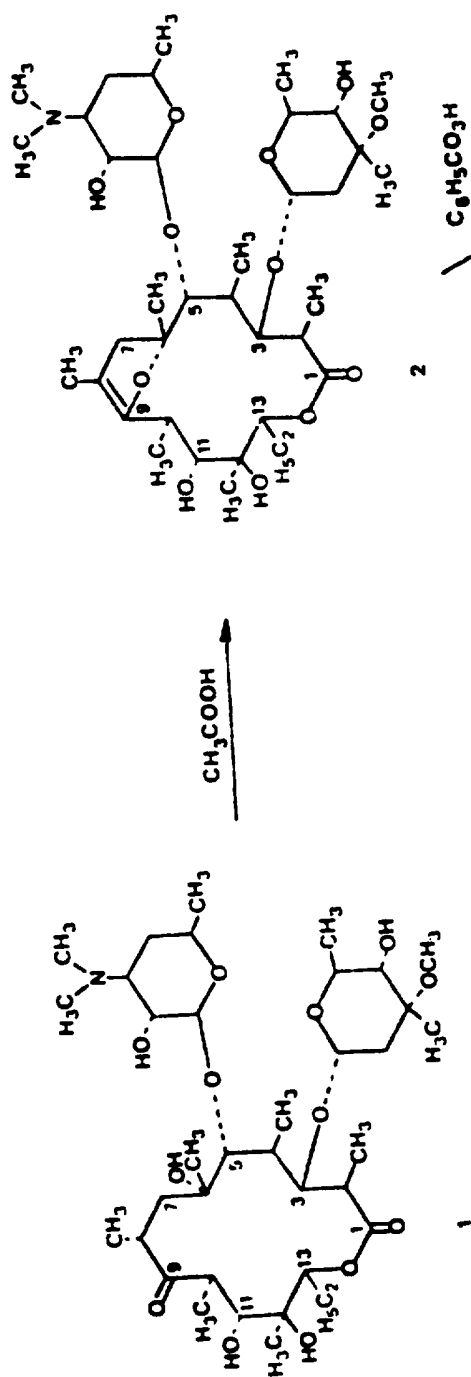
R = H (8S)-8-fluorierytromysiini C

20

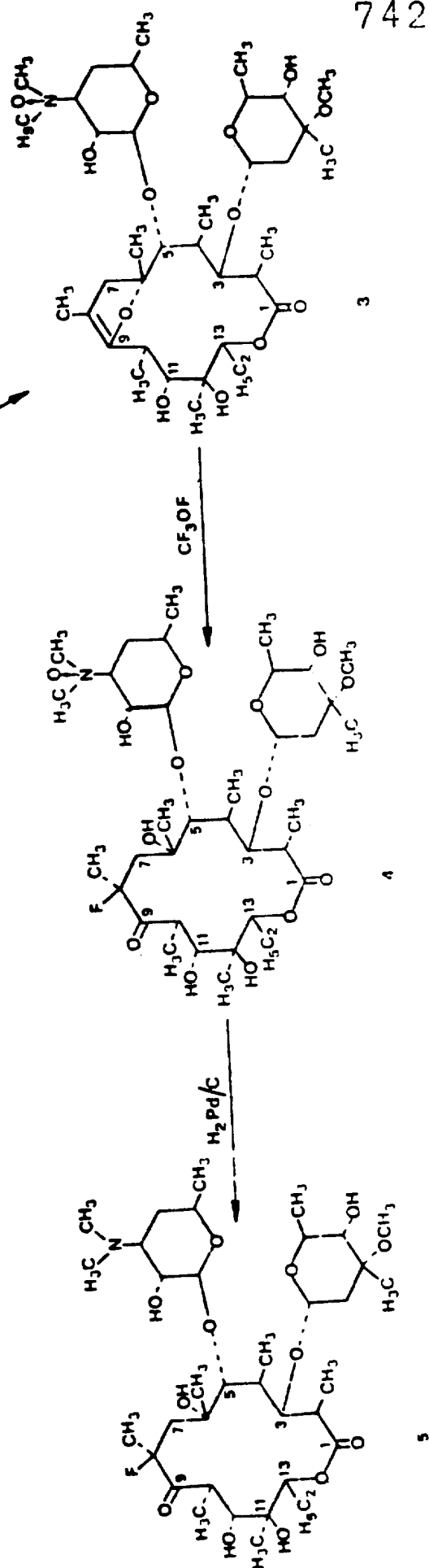
Edellä mainitussa toisessa EP-patenttihakemuksessa on esitetty menetelmä ja haettu patenttia kyseisten antibioottien synteesille.

Viitaten erityisesti (8S)-8-fluorierytromysiiniin A, seuraava kaavio (II) kuvaa tällaista synteesimenetelmää:

Kaavio II



Erytromysiini A



Tällaisen synteesin mukaan muodostetaan enol-
eetterifunktio (2) erytromysiinin A (1) molekyylissä ja
sen jälkeen suojataan desosamiinin N-dimetyyliryhmä N-oksi-
dina (3) emäksisen sokerin osittain tai kokonaan tapahtuvan
5 N-demetylaation välttämiseksi fluorauksen aikana; (3):n
fluoraus trifluorimetyylihypofluoritilla tai perkloryyli-
fluoridilla ja sen jälkeen suoritettu hydrogenolyysi antaa
(8S)-8-fluorierytromysiiniä A (5). Itse asiassa toimimalla
mainitun toisen patenttihakemuksen ehdotuksen mukaan voidaan
10 erytromysiini A muuttaa (8S)-8-fluorierytromysiiniksi A,
saannon ollessa noin 35 %, neljässä peräkkäisessä vaiheessa
(kaavio II):

erytromysiini A (1) → 8,9-anhydroerytromysiini A 6,9-
hemiketaali (2) → 8,9-anhydroerytromysiini A 6,9-hemike-
15 taali-N-oksidi (3) → (8S)-8-fluorierytromysiini A N-
oksidi (4) → (8S)-8-fluorierytromysiini A (5).

Edellä mainitun toisen patenttihakemuksen mukainen
menetelmä tarkastelee myös vaihtoehtona (merkitty selityk-
sessä "menettelytavaksi b") yhdisteen (2) fluorausta, jol-
20 loin tapahtuu desosamiinin osittainen demetyloituminen,
jonka jälkeen suoritetaan metylointi, jolla on tarkoituk-
sena palauttaa emäksisen sokerin N-dimetyyliryhmä.

Tätä toteutusmuotoa varten on fluorioksi-perfluori-
alkaanin, erityisesti fluorioksitrifluorimetaanin tai
25 perkloryylitfluoridin käyttö katsottu myös ennakolta reagens-
siksi, joka kykenee aikaansaamaan elektrofiilisen fluorin.

Edellä mainitussa EP-patenttihakemuksessa nro
82001476,7 on myös esitetty esimerkkejä, jotka valaisevat
miten tällainen synteesikaava ("menettelytapa b") suori-
30 taan täsmällisesti niin, että saadaan käytännöllisiä tulok-
sia kysymyksen ollessa fluorioksitrifluorimetaanista, jol-
loin perkloryylifluoridin suhtautumisanalogian perusteella
toisessa menettelytavassa oli ymmärrettävää olettaa, että
myös meneteelytapaa b silmälläpitäen synteesi, jossa käy-
35 tetään perkloryylifluoridia, noudattaisi samaa kaavaa, mikä
havaittiin käytettäessä fluorioksitrifluorimetaanina.

On selvää, että mikä tahansa kemiallisen synteesin yksinkertaistaminen ja/tai saantojen suureneminen ovat erityisen toivottavia kohteita teollisuuden näkökannalta, erityisesti kysymyksen ollessa antibiooteista, joiden tuotannon täytyy tapahtua suurina määrinä.

Nyt on yllättäen huomattu ja se on esillä olevan keksinnön kohteena, että perkloryylifluoridilla on erilainen suhtautumistapa, mitä ei voida etukäteen aavistaa muilla fluorausaineilla suoritettun kokemuksen perusteella, joita aineita on tarkasteltu edellä mainituissa EP-patenttihakemuksissa.

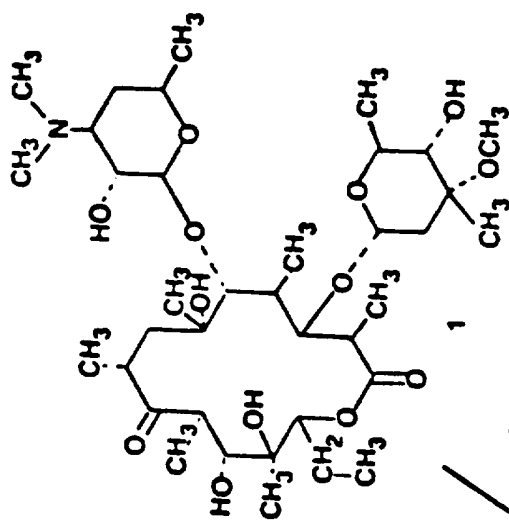
Niinpä esillä olevan keksinnön mukaan aikaansaadetaan menetelmä (8S)-8-fluorierytromysiinin synteesiä varten ja menetelmälle on tunnusomaista se, että 8,9-anhydroerytromysiini 6,9-hemiketaali muutetaan suoraan vastaavaksi (8S)-8-fluorierytromysiiniksi fluoraamalla käyttäen fluorausaineena perkloryylifluoridia.

Toisin sanoen esillä olevan keksinnön mukainen menetelmä tekee mahdolliseksi erytromysiinin (tai sen johdannaisen, 8,9-anhydroerytromysiini 6,9-hemiketaalin) muuttamisen suoraan (8S)-8-fluorierytromysiiniksi ilman, että on välttämätöntä suojata desosamiinin N-dimetyyliryhmä fluorauksen aikana ja ilman, että on välttämätöntä suorittaa seuraava metyloiva hydrausvaihe, joka on etukäteen nähty EP-patenttihakemuksessa nro 82201476,7.

Eräs toinen esillä olevan keksinnön tärkeä piirre on siinä, että (8S)-8-fluorierytromysiinin lopullinen saanto suurenee vähintään 70 %:n arvoihin, jolloin on mahdollista saavuttaa jopa 100 %:n saanto, kummassakin tapauksessa painosuhteissa ilmaistuna.

Keksinnön mentelmän suorittamista valaistaan seuraavan kaavion (III) avulla:

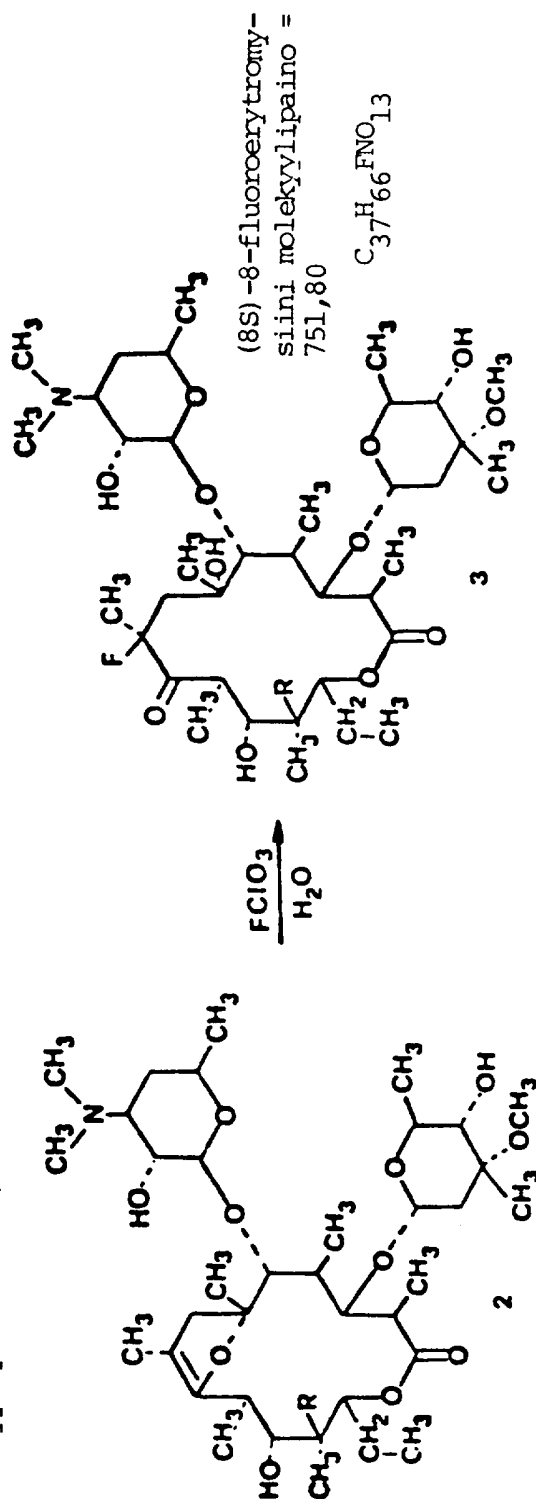
Kaavio III



Erytromysiini A
molekyylipaino = 733,92
 $C_{37}H_{67}NO_{13}$

8,9-anhydroerytromysiini A 6,9-
hemiketaali molekyylipaino = 715,89
 $C_{37}H_{65}NO_{12}$

CH_3COOH



(8S)-8-fluoroerytromy-
siini molekyylipaino =
751,80
 $C_{37}H_{66}FNO_{13}$

$FCIO_3$
 H_2O

74288

Erytromysiini A (1) liuotettuna jääetikkaan huoneen lämpötilassa kahden tunnin kuluessa muuttuu helposti 8,9-anhydroerytromysiini A 6,9-hemiketaaliksi (2). Etikkahappoliuos säädetään pH-arvoon 4,2 32 %:isen KOH-liuoksen avulla ja sen jälkeen laimennetaan vesi/tetrahydrofuraaniseoksella. Fluorauskaasua, perkloryyllifluoridia, kuplitaan reaktioseoksen läpi siksi, kunnes lähtötuote (2), (8,9-anhydroerytromysiini A 6,9-hemiketaali) on hävinnyt tai annetaan hitaasti absorboitua "kosketuksen avulla". Tetrahydrofuraanin ohella kelvollisina reaktion liuottimina voidaan käyttää myös pyridiiniä, dioksaania ja niiden seoksia. Siinä tapauksessa, että etikkahappoliuosta laimennetaan vesi/pyridiiniseoksella (tilavuuksissa, jotka ovat yhtä suuret kuin etikkahapon), ei ole tarvetta käyttää 32 %:ista KOH-liuosta pH:n säätämiseksi arvoon 4,2. Veden läsnäolo reaktioseoksessa on välttämättömän (8S)-8-fluorierytromysiini A:n (3) korkeiden lopullisten saantojen saamiseksi. On edullista suorittaa reaktio alhaisissa lämpötiloissa, edullisesti alueella $\pm 5^{\circ}\text{C}$, ja välillä 4 - 7 olevassa pH-arvossa.

Keksintöä valaistaan, ei kuitenkaan rajoittavassa mielessä, seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

Noin 3 litran vetoisessa lasisessa reaktioastiassa liuotetaan 100 g (0,136 moolia) erytromysiiniä A (molekyyli-paino 733,92) 400 ml:aan jääetikkaa 20°C :ssa. Liuoksen annetaan seistä tässä lämpötilassa 2 tuntia valvoen samalla reaktiota HPLC:n (korkeapainenestekromatografia) avulla.

Sen jälkeen, kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, korjataan pH arvoon 4,3 32%:isella KOH-liuoksella (noin 250 ml) pysyttämällä lämpötila samalla 20°C :ssa.

Sen jälkeen lisätään vettä (400 ml) ja tetrahydrofuraania (1 000 ml), joka on vapaa peroksidaista.

Liuos jäähdytetään 0°C :seen ja perkloryyllifluoridin (21,4 g, mikä vastaa 0,209 moolia) lisääminen aloitetaan

hitaasti kaasusuihkuttimen läpi. Reaktioseos pysytetään 0°C:ssa ja reaktiota valvotaan HPLC:n avulla.

Reaktion tulisi olla tapahtunut täydellisesti noin 1 tunnin kuluessa; päinvastaisessa tapauksessa lisätään perkloryylikloridia hitaasti 0°C:ssa. Reaktorin lämpötila kohotetaan jälleen 20°C:seen ja mahdollinen ylimääräinen perkloryylikloridi poistetaan puhaltamalla typpikaasua. Samalla, kun lämpötila pysytetään 20°C:ssa säädetään pH arvoon 7,2 32%:isella KOH-liuoksella (noin 950 ml) ja reaktioseos väkevöidään haihduttamalla tyhjässä maksimilämpötilan ollessa 40°C siksi, kunnes tilavuudeksi on saatu 2 000 ml.

pH säädetään sen jälkeen arvoon 9 32 %:isella KOH-liuoksella (noin 20 ml) ja reaktioseokseen lisätään 2 000 ml metyleenikloridia. Seosta hämmennetään voimakkaasti 15 minuuttia ja sen jälkeen faasit dekantoidaan. Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella.

Vesifaasi uutetaan vielä kahdesti metyleenikloridilla (2 x 2 000 ml) ja nämä orgaaniset faasit pestään myös edellä mainitulla kyllästetyllä NaCl-liuoksella.

3 kloorimetyleeniuutosta kuivataan niiden yhdistämisen jälkeen kidevedettömän natriumsulfaatin avulla.

Suodatuksen jälkeen orgaaninen faasi väkevöidään haihduttamalla tyhjässä maksimilämpötilan ollessa 50°C. 1 000 ml aboluuttista etanolia lisätään ja väkevöimistä jatketaan 4 00 ml:n tilavuuteen asti ja tämä käsittely toistetaan sen jälkeen vielä 2 kertaa.

Sen jälkeen, kun seos on seissyt 0°C:ssa yli yön, tuote suodatetaan tyhjän alaisena ja pestään pienellä tilavuudella absoluuttista etanolia.

Vakiopainoon kuivatuksen jälkeen 50°C:ssa tyhjän alaisena saadaan 63,3 g tuotetta, jolle saadaan seuraavat analyysitulokset:

s.p. 184 - 5°C

$\alpha_7^{20} -56,5^\circ$ (c=1 metanolissa)

UV (metanoli) 286 nm (ϵ 10,9)

IR (KBr) 3520, 3480 (olka), 3250, (leveä), 1735, 1720,

1460, 1425, 1400, 1380, 1345, 1330, 1305, 1280, 1190,

5 1170, 1120, 1090, 1075, 1055, 1030, 1015, 1005, 980, 960
(olka), 935, 890, 870, 855, 835, 800 cm^{-1} .

Alkuaineanalyysi kaavalle $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{FNO}_{13}$ antoi seuraavat arvot:

lasketut arvot (%): C 59,10; H 8,85; F 2,52; N 1,86

10 saadut arvot (%): C 58,98; H 9,06; F 2,62; N 1,92

Emäliuokset yhdessä pesuvesien kanssa väkevöidään haihduttamalla tyhjössä toisen tuote-erän saamiseksi.

Vaikkakin viimemainittu on vähemmän puhdasta kuin ensimmäinen tuote, voidaan sitä kvalitatiivisesti parantaa ja saattaa sen puhtausaste samaksi kuin ensiksi saadun
15 tuote-erän suorittamalla sen jälkeen kiteytys absoluuttisesta etanolista.

Toinen tuote-erä (6,7 g) liuotetaan noin 20 ml:aan metyleenikloridia (otettu talteen aikaisemmasta väkevöinnistä) ja tislataan aseotrooppisesti 3 kertaa absoluuttisen etanolin kanssa (3 x 50 ml, saatu talteen aikaisemmasta väkevöinnistä). Yön yli 0°C :ssa seisottuaan seos suodataan tyhjön alaisena. Sen jälkeen se pestään pienellä tilavuudella absoluuttista etanolia ja kuivataan vakiopainoon
20 50°C :ssa tyhjön alaisena (5,4 g).

Saadun tuotteen analyysitulokset ovat samat kuin ensimmäisen tuote-erän yhteydessä on esitetty.

Esimerkki 2

1 000 litran vetoisessa, ruostumatonta terästä
30 olevassa reaktioastiassa liuotetaan 20 kg (27,25 moolia) erytromysiinia A 80 litraan jäätikkää 20°C :ssa. Liuoksen annetaan seistä tässä lämpötilassa 2 tuntia samalla, kun reaktiota valvotaan HPLC:n avulla. Kun reaktio on tapahtunut täydellisesti, säädetään reaktioseoksen pH arvoon
35 4,3 32 %:isella KOH-liuoksella (noin 50 litraa), samalla, kun lämpötila pysytetään 20°C :ssa. 80 litraa vettä ja

200 litraa tetrahydrofuraania (vapaata peroksiedeista) lisätään ja sen jälkeen liuos jäädytetään 0°C:seen ja osittaista tyhjöä ylläpidetään reaktioastiassa aina siihen asti, kun sisäisen paineen arvoksi on saatu 210 mm Hg. Sen jälkeen aloitetaan perkloryylifluoridin lisäys kuplittamalla kaasua siksi, kunnes ilmakehän paine jälleen vallitsee reaktorissa.

Reaktion edetessä pienenee perkloryylifluoridin paine höyryfaasissa ja kun paine on pienentynyt arvoon noin 525 mmHg, lisätään lisää perkloryylifluoridia siksi, kunnes ilmakehän paine on palautettu.

Reaktioseos pysytetään 0°C:ssa siihen asti, kunnes höyryfaasin paine on alentunut noin arvoon 210 mmHg.

Reaktiota valvotaan HPLC:n avulla ja sen tulisi olla tapahtunut täydellisesti noin 20 tunnin kuluessa kulutuksen ollessa 28,30 moolia. Mikäli reaktio ei ole tapahtunut täydellisesti, lisätään lisää perkloryylifluoridia 0°C:ssa.

Typpeä puhalletaan reaktioastiaan tunnin ajan jäljellä olevan perkloryylifluoridin poistamiseksi.

Tämän jälkeen lämpötila saatetaan arvoon 20°C ja pH säädetään arvoon 7,2 32 %:isella KOH-liuoksella (noin 190 litraa).

Seos väkevöidään tyhjössä maksimilämpötilan ollessa 40°C siksi, kunnes on saavutettu 400 litran tilavuus.

pH säädetään arvoon 9 32 %:isella KOH-liuoksella.

Vielä 400 litraa metyleenikloridia lisätään reaktioseokseen, jota sen jälkeen hämmennetään voimakkaasti ja tämän jälkeen faasit dekantoidaan.

Orgaaninen faasi erotetaan ja pestään kyllästetyllä NaCl-liuoksella huolehtien pesuvesien talteenotosta myöhempien orgaanisten faasien pesua silmälläpitäen.

Vesifaasi uutetaan vielä 2 kertaa metyleenikloridilla (2 x 400 litraa) ja orgaaniset faasit pestään edellä mainitulla kyllästetyllä NaCl-liuoksella.

Kolme yhdistettyä kloorimetyleeniuutosta kuivataan kidevedettömän natriumsulfaatin avulla, suodatetaan ja orgaaninen faasi väkevöidään haihduttamalla tyhjössä maksimilämpötilan ollessa 50°C siksi, kunnes on saavutettu 80 litran tilavuus.

200 litraa absoluuttista etanolia lisätään ja seos väkevöidään haihduttamalla tyhjössä maksimilämpötilan ollessa 50°C siksi, kunnes on saavutettu 80 litran tilavuus ja tämä sama käsittely toistetaan sen jälkeen vielä kahdesti.

Yön yli 0°C:ssa tapahtuneen seisotuksen jälkeen tuote sentrifugoidaan ja pestään pienellä tilavuudella absoluuttista etanolia.

Tämän jälkeen kuivataan 50°C:ssa tyhjössä vakiopainoon.

13,4 kg (8S)-8-fluorierytromysiiniä A saadaan ja sillä on seuraavat analyysiarvot:

s.p. 183 - 4°C

$[\alpha]_D^{20} -56,2^\circ (c=1 \text{ metanolissa})$

UV (metanoli) 286 nm (ϵ 9,8)

IR (KBr) 3520, 3480 (olka), 3250 (leveä), 1735, 1720, 1460, 1425, 1400, 1380, 1345, 1330, 1305, 1280, 1190, 1170, 1120, 1090, 1075, 1055, 1030, 1015, 1005, 980, 960, (olka), 935, 890, 870, 855, 835, 800 cm⁻¹.

Alkuaineanalyysi kaavalle C₃₇H₆₆FNO₁₃ antoi seuraavat arvot:

Lasketut arvot (%): C 59,10; H 8,85; F 2,52; N 1,86

saadut arvot (%): C 59,29; H 9,01; F 2,59; N 1,90

Emäliuokset yhdessä pesuvesien kanssa väkevöidään tyhjössä, jolloin saadaan toinen tuote-erä.

Vaikkakaan tämä toinen tuote-erä ei ole niin puhtaasta kuin ensimmäinen, voidaan sitä kvalitatiivisesti parantaa ja sen puhtausaste saada samaksi kuin ensiksi saadun tuotteen suorittamalla kiteytys absoluuttisesta etanolista: erityisesti aluksi saatu tuote-erä (1,3 kg) liuotetaan noin neljään litraan metyleenikloridia, joka on

saatu talteen edellisestä väkevöittämisestä, ja suoritetaan aseotrooppinen tislauk kolmasti absoluuttisen etanolin (3 x 10 litraa) kanssa, joka on otettu talteen aikaisemmasta väkevöittämisestä.

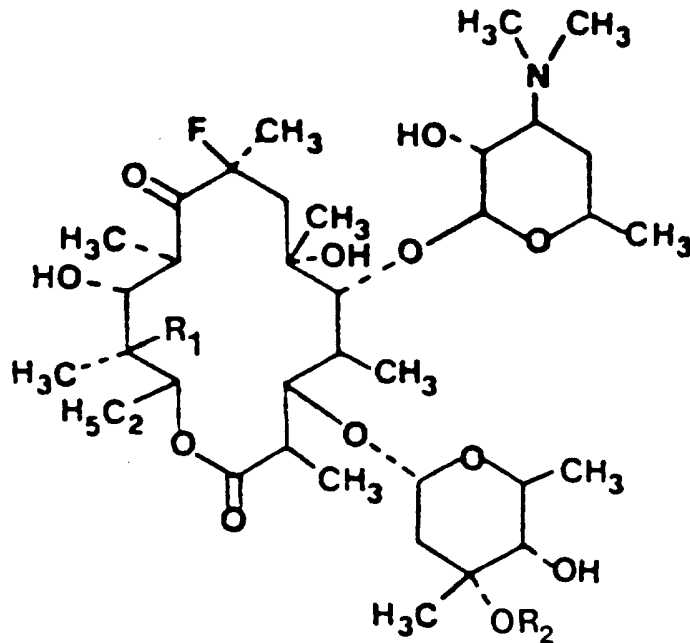
5 Yön yli 0°C:ssa seisotuksen jälkeen tuote suodataan paperin läpi käyttäen Buckner-suodatinta.

Pienellä tilavuudella absoluuttista etanolia suoritettun pesemisen jälkeen tuote kuivataan 50°C:ssa tyhjiössä siksi, kunnes vakio paino on saavutettu, (1,1 kg).

10 Tämän tuotteen analyysitulokset ovat samanlaiset kuin mitä on ilmoitettu ensiksi saadulle tuotteelle. Kuten jo mainittiin, esittävät edellä oleva selostus ja esimerkit erityisesti (8S)-8-fluorierytromysiinia A, mutta keksinnön mukainen menetelmä on identtisesti sovellettavissa
15 muihin erytromysiineihin ja tällöin vastaavien (8S)-8-fluorierytromysiinien valmistukseen.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä (8S)-8-fluorierytromysiinien valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava



joka edustaa seuraavia yhdisteitä:

			R_1	R_2
(8S)-8-fluorierytromysiini	A	kun	OH	CH_3
(8S)-8-fluorierytromysiini	B	kun	H	CH_3
(8S)-8-fluorierytromysiini	C	kun	OH	H
(8S)-8-fluorierytromysiini	D	kun	H	H

t u n n e t t u siitä, että vastaava 8,9-anhydroerytromysiini 6,9-hemiketaali fluorataan perkloryylifluoridilla.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoraus suoritetaan välillä -5°C - $+50^{\circ}\text{C}$ olevassa lämpötilassa, edullisesti noin 0°C :ssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoraus suoritetaan kuplittamalla perkloryylifluoridia 8,9-anhydroerytro-

myysiini 6,9-hemiketaalin etikkahappoliuoksen läpi, joka on laimennettu vesi/tetrahydrofuraaniseoksella tai vesi/pyridiiniseoksella.

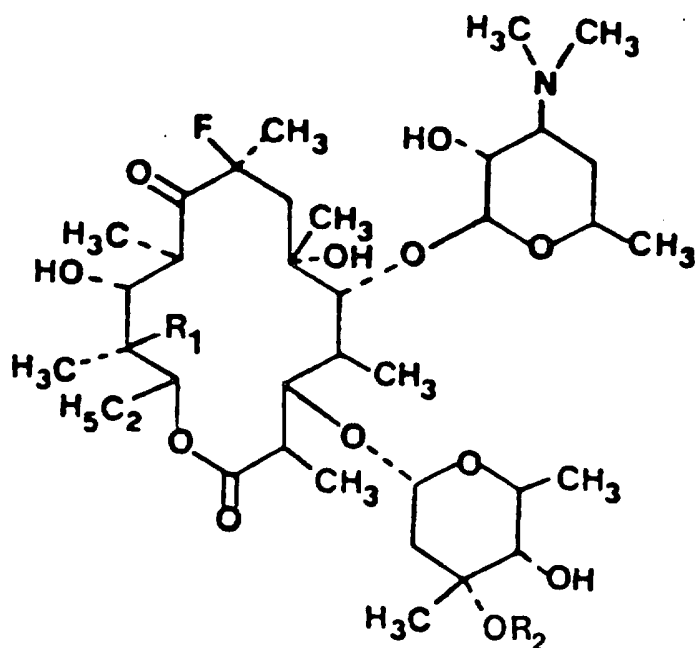
5 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoraus suoritetaan pH-välillä 4 - 7.

10 5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainittu fluoraus suoritetaan saataamalla mainitun 8,9-anhydroerytromysiini-6,9-hemiketaalin etikkahappoliuos ja perkloryylifluoridi kosketukseen toistensa kanssa säädetyssä pH-arvossa.

 6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa hydroksia ja R_2 on metyyli.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av (8S)-8-fluorerytromyciner med den allmänna formeln



som representerar följande föreningar:

			R_1	R_2
(8S)-8-fluorerytromycin	A	då	OH	CH_3
(8S)-8-fluorerytromycin	B	då	H	CH_3
(8S)-8-fluorerytromycin	C	då	OH	H
(8S)-8-fluorerytromycin	D	då	H	H

k ä n n e t e c k n a t därav, att man fluorerar motsvarande 8,9-anhydroerytromycin-6,9-hemiketal med perklorylfluorid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför nämnda fluorering vid en temperatur mellan $-5^{\circ}C$ och $+50^{\circ}C$, företrädesvis vid ca. $0^{\circ}C$.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man utför fluoreringen genom bubblande av perklorylfluorid genom en ättiksyralösning av 8,9-anhydroerytromycin-6,9-hemiketal som utspätts med en vattenlösning av tetrahydrofuran eller med en vattenlösning av pyridin.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man utför fluoreringen vid ett
pH av 4-7.

5 t e c k n a t 5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man utför fluoreringen genom
kontaktande av en ättiksyralösning av nämnda 8,9-anhydro-
erytromycin-6,9-hemiketal med perklorylfluorid vid reglerat
pH.

10 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att R_1 är hydroxi och R_2 är metyl.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

--