



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 045 534** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 H 17/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5052683/04, 28.09.1992
(30) Приоритет: 30.09.1991 US 07/768803
(46) Дата публикации: 10.10.1995
(56) Ссылки: Drugs in Future 14, 112, 1989. Патент
США N 4048306, кл. А 61К 31/70, 1988.

(71) Заявитель:
Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Изобретатель: Джон МакНейл МакГилл[US]
(73) Патентообладатель:
Эли Лилли энд Компани (US)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО 9-ДЕОКСО-11-ДЕОКСИ- 9,11-{ИМИНО[2-(2-МЕТОКСИЭТОКСИ)- ЭТИЛИДЕН]ОКСИ} -(9S)-ЭРИТРОМИЦИНА

(57) Реферат:

Использование: в медицине. Сущность изобретения: способ синтеза макролидного антибиотика диритромицина в кристаллической форме. Процесс ведут в одном реакционном сосуде, в результате чего ацеталь, растворенный в водном ацетонитриле, в присутствии кислотного катализатора гидролизуетсся с образованием близкого к нему полуацетала, который затем реагирует непосредственно с эритромициламином, приводя к получению

кристаллического диритромицина. Кислотный катализатор представляет собой предпочтительно серную кислоту, метансульфоокислоту, пара-толуолсульфоокислоту, соляную кислоту или камфосульфокислоту. Молярное соотношение ацеталь: эритромициламин (1,5 3,5) 1. Количество катализатора в молярных эквивалентах к количеству эритромициламину составляет менее 0,2, предпочтительно 0,04. 7 з.п. ф-лы, 2 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 045 534** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 H 17/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5052683/04, 28.09.1992

(30) Priority: 30.09.1991 US 07/768803

(46) Date of publication: 10.10.1995

(71) Applicant:

Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

(72) Inventor:

Dzhon MakNejl MakGill[US]

(73) Proprietor:

Ehli Lilli ehnd Kompani (US)

(54) PROCESS FOR PREPARING CRYSTALLINE 9-DEOXO- 11-DEOXY -9,11-1 (IMINO[2-(2-METHOXYETHOXY) ETHYLIDENE) OXY-1) ERYTHROMYCIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: a process for synthesizing a macrolide dinitromycin antibiotic in crystalline form. The process is carried out in one reaction vessel with the result that acetal dissolved in aqueous acetonitrile in the presence of an acid catalyst is hydrolyzed to form a very similar semiacetal which is then reacted directly with erythromycil amine to form

crystalline dinitromycin. The acid catalyst is preferably sulfuric acid, methane-sulfonic acid, para-toluene sulfonic acid, hydrochloric acid or camphosulfonic acid. The acetal to erythromycilamine molar ratio is (1.5-3.5): 1. The amount of catalyst in molar equivalents to erythromycil amine is less than 0.2, preferably 0.04. EFFECT: more efficient preparation process. 8 cl, 2 tbl

Изобретение охватывает новый способ синтеза макролидного антибиотика 9-деоксо-11-деокси-9,11-(имино[2-(2-метоксиэтокси)этилиден]окси)-(9-S)- эритромицина, далее называемого диритромицином.

Диритромицин является производным эритромицина и имеет аналогичный ему спектр активности. Однако фармакокинетические исследования диритромицина, которые были описаны в публикации Drugs in Future, 14; 112 (1989), показывают, что данный антибиотик имеет более низкий пик, но более длительно продолжающийся период действия, чем эритромицин, для всех видов, которые были исследованы. Кроме того, диритромицин имеет также преимущество в отношении быстрого распределения высоких концентраций антибиотического действия на все ткани. Эти характеристики обеспечивают возможность вводить более высокие дозы в нужные органы.

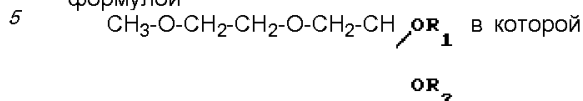
Авторы изобретения установили, что диритромицин может быть получен другим способом, чем реакция конденсации альдегид/эритромициламин, описанная в предыдущих публикациях. Так например, Maier и др. патент США N 4 048 306 (данная публикация приводится как ссылочный материал) сообщает, что полярные органические растворители являются предпочтительными растворителями для данной реакции. В частности, водный диоксан использовался как растворитель для конденсации 2-(2-метоксиэтокси)ацетальдегиддиэтилацетала и эритромициламина в присутствии кислотной ионообменной смолы. Maier и др. указывают, что альдегид получается в результате гидролиза ацетала, который, в свою очередь, реагирует с эритромициламином с образованием конечного продукта диритромицина. При реакционных условиях, как предложено Maier и др. диритромициновый продукт растворим в реакционной смеси и следовательно он должен быть извлечен путем выпаривания растворителя с последующей хроматографической очисткой остаточного продукта выпаривания и перекристаллизацией из смеси простой диэтиловый эфир/петролейный эфир.

Изобретение охватывает одностадийный способ получения кристаллического диритромицина. Этот способ более эффективен, чем предыдущие способы, дает более высокий выход и обеспечивает более высокую чистоту конечного продукта и позволяет прямым путем получать фармацевтически чистый кристаллический осадок. Этот кристаллический продукт может быть легко отделен от реакционной смеси, что в результате упрощает очистки и снижает количество удаляемых побочных продуктов. Данный новый способ позволяет также исключить использование ионообменной смолы, которая может давать примеси.

Данный способ основан на том открытии, что ацеталь, растворенный в водном ацетонитриле в присутствии кислотного катализатора, будет гидролизироваться до получения полуацетала. Затем этот полуацеталь реагирует непосредственно с эритромициламином в тех же реакционных условиях, в результате чего получается

циклизованный диритромицин.

Изобретение охватывает способ получения кристаллического диритромицина, в котором ацеталь, представленный формулой



R_1 и R_2 представляют собой алкильные группы с прямой или разветвленной углеродной цепью с содержанием от 1 до примерно 6 атомов углерода, которые могут быть идентичными или отличными друг от друга или вместе друг с другом могут представлять собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, образуя от 5-членного до 7-членного кольцо вместе со структурой, с которой они связаны, растворяются в водном растворе ацетонитрила, гидролизуются с течением времени в присутствии кислотного катализатора до образования равновесной смеси и реагирует с эритромициламином.

Изобретение охватывает осуществляемый в одном реакторе способ синтеза кристаллического диритромицина. Под термином "в одном реакторе" имеется в виду, что промежуточный продукт, необходимый для получения конечного продукта, не должен быть выделен до дальнейшей реакции, а должен быть обработан в том же реакционном сосуде для синтеза конечного продукта. Данный способ включает непосредственную конденсацию эритромициламина с полуацеталем, который был образован непосредственно в реакционной зоне в результате гидролиза ацетала. Данный способ осуществляется в условиях, при которых конечный продукт получается в кристаллической фармацевтически чистой форме с относительно низкой растворимостью и следовательно может быть легко выделен из реакционной смеси обычными способами, такими как, например, фильтрация.

Расход эритромициламина, то есть конверсия эритромициламина в диритромицин, зависит от таких факторов, которые влияют на реакцию гидролиза, а также от факторов, которые могут сами по себе влиять на реакцию конденсации. Некоторые из этих самых факторов оказывают влияние независимо от того, образуется или не образуется кристаллический продукт в противоположность растворимому продукту, который в конечном счете влияет на химико-технический показатель данного способа.

Прежде всего, что касается гидролиза ацетала в полуацеталь, то на эту реакцию оказывают влияние тип используемого растворителя, содержание воды в растворителе, тип и количество используемого кислотного катализатора, структура и количество ацетала, температура, при которой протекает реакция. Эти факторы определяют количество образуемого полуацетала и время, необходимое для достижения равновесия реакции ацеталь/полуацеталь, которое в свою очередь непосредственно влияет на выход продукта реакции и эффективность процесса.

Во-вторых, реакция конденсации, включая

кристаллизацию конечного продукта в зоне основного процесса является специфической для растворителя, который используется в данном процессе, и зависит непосредственно от количества кислотного катализатора в реакционной смеси и содержания воды в растворителе. Условия, влияющие лишь на реакцию или другие факторы, могут быть доведены до оптимальных для данной специфической реакции без учета другой реакции. Условия, которые влияют как на гидролиз, так и на конденсацию, должны регулироваться с учетом этого двойного эффекта. Объяснить влияние этих условий на обе реакции можно либо путем установления условий, которые приемлемы для обеих реакций, благодаря которым процесс оптимизируется в целом, либо путем изменения условий в реакционном сосуде с течением времени таким образом, что они оптимизируются для отдельных реакций данного процесса.

Описанный способ особенно чувствителен к типу используемого растворителя. Прежде всего использование нескольких растворителей ускоряет гидролиз ацетата в полуацеталь. Во-вторых, растворители, которые ускоряют гидролиз, в очень малой мере способствуют получению конечного диридомицина в кристаллической форме. Для того, чтобы удовлетворить требования, предъявляемые к гидролизу, и получить нерастворимый кристаллический продукт, особенно предпочтительным растворителем является ацетонитрил.

Вода, содержащаяся в растворителе, создает нелинейный квадратический эффект, определяющий количество образуемого полуацетала. Отношение полуацетала к ацеталу в состоянии равновесия увеличивается по мере повышения содержания воды, но снижается сразу же как только содержание воды превышает примерно 6,67%.

Содержание воды в растворителе также влияет на реакцию конденсации. Увеличение содержания воды увеличивает растворимость конечного диридомицина и, следовательно, уменьшает количество кристаллического диридомицина, который извлекается из реакционной смеси. Таким образом, для определения содержания воды, допустимого для оптимальной эффективности процесса, необходимо учитывать как гидролитическую реакцию, так и реакцию конденсации.

Для того чтобы сбалансировать эффекты содержания воды в растворителе в ходе реакции гидролиза и в ходе конечной реакции конденсации предпочтителен растворитель с содержанием воды примерно от 2 до 10 более предпочтительно содержание воды примерно от 3 до 5 и наиболее предпочтительно содержание воды примерно 4.

Реакция гидролиза зависит как от типа, так и от количества кислоты, которая используется в качестве катализатора. В качестве катализатора можно использовать любую кислоту в количествах, которые ускоряют гидролиз ацетата в полуацеталь и так чтобы эта кислота как таковая не реагировала с реагентами, которые пригодны в качестве катализатора. Ниже показано влияние различных кислот на гидролиз диметилацетата, даются значения кажущейся константы равновесия процесса гидролиза

(Ке_г). Предпочтительными катализаторами реакции гидролиза являются серная кислота, метансульфокислота, пара-толуолсульфокислота, соляная кислота и камфоросулфокислота.

5 Пара-толуолсульфокислота обычно дает более высокий выход и обеспечивает более высокое качество диридомицинового продукта, и следовательно она является особенно предпочтительным катализатором для данного процесса. Кислота Кажущаяся Ке_г Серная кислота 1,04
10 Метансульфокислота 1,03
Пара-толуолсульфокислота 1,09 Соляная кислота Ке_г не определена, но продукты гидро-
15 лиза образованы Камфоросулфокислота 0,85

Количество используемого кислотного катализатора оказывает нелинейное влияние на общий гидролиз ацетата в полуацеталь. Кроме того, количество кислотного катализатора, используемого в данной реакции, прямо пропорционально скорости, с которой реакция гидролиза достигает состояния равновесия ацеталь/полуацеталь. И наоборот, количество кислотного катализатора обратно пропорционально выходу диридомицина. Для установления предпочтительных количеств кислотного катализатора, образуемого в данном процессе, необходимо учитывать все эти факты. Для того, чтобы оптимизировать процесс в целом, предпочтительно содержание кислотного катализатора менее чем примерно 0,2 эквивалента. При использовании пара-толуолсульфокислоты в качестве катализатора предпочтительно использование его в количестве примерно от 0,02 до 0,10 эквивалентна, и наиболее предпочтительно в количестве примерно 0,04 эквивалента. Количества реагента, которые указаны как эквивалентные количества в тексте данного описания, измерены относительно молярного количества эритромициламина, введенного в реакционную смесь.

Температура, при которой осуществляется реакция гидролиза, оказывает значительное влияние на время, необходимое для достижения состояния равновесия, но оказывает незначительное влияние на реакцию конденсации. Незначительные повышения температуры приводят в результате к относительно большим увеличениям скорости, с которой образуется полуацеталь. Однако увеличение температуры вызывает также снижение общего количества полуацетала, который образуется в результате гидролиза.

Следовательно, в ходе гидролиза при осуществлении данного способа предпочтителен температурный интервал от 18 до 50°C, в то время как более предпочтителен интервал от 22 до 30°C.

Ацеталь используется как исходный продукт и оказывает также влияние на реакцию гидролиза. Предпочтительными ацеталами являются 2-(2-метоксиэтокси)-ацетальдегиддиметилацеталь и 2-(2-метоксиэтокси)-ацетальдегиддиэтилацеталь. При идентичных условиях процесса кажущееся значение Ке_г в случае гидролиза диэтилацетата составляет 1,52 по сравнению с 1,02 для гидролиза диметилацетата. Таким

образом, для осуществления данного способа требуются более высокие количества менее низкомолекулярного ацетала для получения полуацетала достаточного для полного расхода эритромициламина.

Приготовление 1.

Кристаллический диритромицин продукт конденсации 2-(2-метоксиэтоксид)ацетальдегиддиметилацетала и эритромициламина.

Осуществлялись различные реакции согласно следующей общей схеме. 2-(2-Метоксиэтоксид)-ацетальдегиддиметилацеталь помещали в трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, и затем растворяли в 15 мл водного ацетонитрила, содержащего пара-толуолсульфокислоту. Эта смесь перемешивалась в атмосфере азота в течение 20 ч при 23°C. В течение 20 мин добавляли эритромициламин (5 г, 1 эквивалент), перемешивание продолжалось в течение 12 16 ч при 23°C. реакционная смесь охлаждалась до 0°C в течение 2 ч и затем фильтровалась, в результате чего извлекались кристаллы диритромицина. Эти кристаллы промывались холодным ацетонитрилом и высушивались в вакууме при 40°C. Условия реакции и реагенты приводятся в табл.1, где указаны также выход и сила действия конечного продукта для каждой реакции. Выход, который не откорректирован на силу действия продукта, определяется по общей массе конечных материалов как процент от теоретического выхода, который является результатом полной конверсии исходных материалов в диритромицин. Сила действия продукта определяется площадью под кривой хроматограммы (жидкостная хроматография высокого разрешения) и отражает количество диритромицина как процент от общего веса извлеченных конечных материалов. Измерение относительных количеств продуктов также осуществлялось методом жидкостной хроматографии высокого давления и они представляют собой количества конечных продуктов иных чем диритромицин, выраженные в процентах от общего весового количества извлеченных конечных материалов.

Приготовление 2.

Кристаллический диритромицин продукт конденсации 2-(2-метоксиэтоксид)ацетальдегиддиэтилацетала и эритромициламина.

Осуществлялось несколько реакций в основном как указано в описании препарата 1, но с использованием 2-(2-метоксиэтоксид)-ацетальдегиддиэтилацетала вместо диметилацетала. Осуществлялась реакция гидролиза также с использованием пара-толуолсульфокислоты в качестве катализатора с достижением равновесия при 23°C до ввода эритромициламина (5 г, 1 экв.). Кристаллы диритромицина извлекались как было описано выше. В табл.2 приводятся условия реакции, данные выхода и силы действия конечного продукта каждой реакции.

Пример 29. Кристаллический диритромицин продукт конденсации 2-(2-метоксиэтоксид)ацетальдегиддиметилацетала и эритромициламина.

Осуществлялись дополнительные реакции для синтеза диритромицина согласно описанной ниже процедуры.

2-(2-Метоксиэтоксид)ацетальдегиддиметилацеталь (12 г, 2,7 экв.) помещали в трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, и растворяли в 60 мл ацетонитрила, содержащего воду (4). Добавляли пара-толуолсульфокислоту (200 мг, 0,04 экв.), и смесь перемешивалась в атмосфере азота в течение 3 ч при 30°C, после чего температуру доводили до 23°C. В течение 20 мин добавляли эритромициламин (20 г, 1 экв.) и перемешивание продолжалось в течение 12 16 ч при 23°C. реакционная смесь охлаждалась до 0°C в течение 2 ч и затем фильтровалась с извлечением кристаллов диритромицина. Эти кристаллы промывались холодным ацетонитрилом и высушивались в вакууме при 40°C. Выход конечного продукта составлял 84,5% с силой действия 95,4 (среднее значение трех реакций).

Пример 30. Кристаллический диритромицин продукт конденсации 2-(2-метоксиэтоксид)ацетальдегиддиметилацетала и эритромициламина.

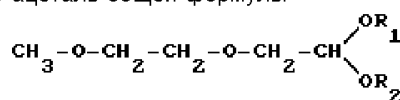
Проводилось несколько крупномасштабных реакций согласно нижеследующей процедуре. Облицованный стеклом реактор емкостью 500 галлонов (756 л) загружали 200 л ацетонитрила, 9 л деионизированной воды и 45,2 кг (2,7 экв.) 2-(2-метоксиэтоксид)-ацетальдегиддиметилацетала. Для промывки в ацетале использовалось примерно 10 л ацетонитрила. В этот раствор вводили 750 г (0,04 экв.) пара-толуолсульфокислоты, и раствор перемешивался при температуре в интервале от 23 до 25°C в течение от 14 ч до 21 ч. Данная суспензия охлаждалась до температуры в интервале от 0 до 5°C, перемешивалась в течение 2 ч, фильтровалась и промывалась 90 л ацетонитрила, который быстро охлаждался до температуры в интервале от 0 до 5°C. Продукт высушивался в вакууме при температуре менее, чем 65°C. Выход конечного продукта составлял 83,6% с силой действия 95,9% (среднее значение для четырех реакций).

Формула изобретения:

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО

9-ДЕОКСО-11-ДЕОКСИ-9,11-((ИМИНО[2-(2-МЕТОКСИЭТОКСИ)-ЭТИЛИДЕН]ОКСИ))-(9S)-ЭРИТРОМИЦИНА, отличающийся тем, что ацеталь общей формулы



где R₁ и R₂, одинаковые или различные, прямой или разветвленный C₁ C₆-алкил или вместе образуют группы CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ или -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂ с образованием 5 7-членного кольца в сочетании со структурой, с которой они связаны,

растворяют в водном ацетонитриле и гидролизуют в присутствии кислотного катализатора при 18 50°C в течение 1 30 ч и подвергают действию эритромициламина.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что ацеталь указанной формулы представляет собой 2-(2-метоксиэтоксид)ацетальдегиддиэтилацеталь или

2-(2-метоксиэтокси)ацетальдегиддиметилацет аль.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что содержание воды в водном ацетонитриле составляет 2-10 мас.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что кислотный катализатор представляет собой серную кислоту, метансульфокислоту, паратолуолсульфокислоту, соляную кислоту или камфоросульфокислоту.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что отношение числа молярных эквивалентов ацетала к количеству эритромициламина находится в интервале 1,5 - 3,5.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что

отношение числа молярных эквивалентов кислотного катализатора к количеству эритромициламина составляет менее 0,2.

5 7. Способ по п.2, отличающийся тем, что содержание воды в водном ацетонитриле составляет около 4% кислотный катализатор представляет паратолуолсульфокислоту и отношение числа молярных эквивалентов ацетала указанной формулы к количеству эритромициламина составляет около 2,7.

10 8. Способ по п.7, отличающийся тем, что отношение числа молярных эквивалентов кислотного катализатора к количеству эритромициламина составляет около 0,04.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Пример	Кислота	Ацеталь	Ацетонит- рил, % воды	Выход, %	Сила, %	Близкие ве- щества, %
	эквивалент					
1	0,02	2,50	4	83,14	95,41	1,73
2	0,02	2,70	4	84,64	95,50	1,67
3	0,04	1,80	2	60,24	80,25	32,10
4	0,04	1,80	4	78,24	94,47	2,18
5	0,04	1,80	6	74,47	94,09	1,60
6	0,04	2,24	2	66,00	72,02	2,22
7	0,04	2,24	4	78,66	94,08	2,39
8	0,04	2,70	2	73,74	93,16	3,95
9	0,04	2,70	4	81,30	94,30	1,95
10	0,04	2,70	6	76,68	95,09	1,85
11	0,04	2,50	3	81,34	95,59	1,79
12	0,08	1,80	2	59,07	81,94	31,22
13	0,08	1,80	4	74,43	94,26	2,67
14	0,08	2,24	2	64,09	75,09	1,85
15	0,08	2,24	4	77,34	95,03	2,04
16	0,08	2,24	6	73,23	94,58	1,83
17	0,08	2,70	2	91,00	93,20	3,10
18	0,08	2,70	4	75,74	94,58	1,87
19	0,12	1,80	2	59,56	97,34	5,16
20	0,12	1,80	6	71,81	94,27	1,66
21	0,12	2,24	4	72,07	94,38	2,24
22	0,12	2,70	2	66,18	92,27	4,87
23	0,12	2,70	6	69,93	94,64	1,89

Таблица 2

Пример	Кислота	Ацеталь	Ацетонит-рил, % воды	Выход, %	Сила, %	Близкие вещества, %
	Эквивалент					
24	0,10	1,50	2,00	73,74	92,29	3,07
5	0,10	1,50	3,30	73,75	94,51	2,17
6	0,12	2,00	0,00	55,48	3,06	
27	0,12	2,00	1,30	70,27	87,13	10,04
28	0,12	2,00	3,30	74,85	89,51	7,45