

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

86961

Patent dodatkowy

do patentu _____

Zgłoszono: 11.10.73 (P. 165792)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.11.74

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1978

MKP C07d 21/00

Int. Cl.² C07D 407/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Halina Bojarska—Dahlig, Zdzisław Szypka

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania cyklicznego 11,12—węglanu erytromycyny A

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cyklicznego 11,12—węglanu erytromycyny A, jedynej wśród dotychczas znanych pochodnej erytromycyny przewyższającej pod względem aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyku macierzysty.

Znany jest z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych nr 3 417 077 sposób wytwarzania węglanu erytromycyny w reakcji erytromycyny ze znacznym nadmiarem węglanu etylenu, w rozpuszczalniku obojętnym, jednakże stopień przereagowania reagentów nie jest całkowity. Stopień przereagowania reagentów można znacznie zwiększyć dzięki zastosowaniu substratów bezwodnych i obniżeniu temperatury prowadzenia reakcji, przy jednoczesnym zmniejszeniu nadmiaru węglanu etylenu.

Proces powstawania węglanu erytromycyny z erytromycyny i węglanu etylenu jest reakcją transestryfikacji węglanu etylenu erytromycyną.

Nieoczekiwanie okazało się, że najczystszy surowy 11,12—węglan erytromycyny przy jednocześnie wysokiej wydajności otrzymuje się jeśli na erytromycynę działa się węglanem etylenu w środowisku bezwodnym. Węglan etylenu spełnia w sposobie według wynalazku rolę zarówno reagenta jak i rozpuszczalnika. Katalizatorem stosowanym jest K_2CO_3 . Proces korzystnie prowadzi się w temperaturze poniżej 80° , a zwłaszcza w temperaturze $50^\circ C$. Ten sposób postępowania pozwala uniknąć dodatkowych operacji związanych z wprowadzeniem do procesu obojętnego rozpuszczalnika. Korzystne dla wydajności reakcji jest stosowanie odwodnionej erytromycyny i odwodnionego węglanu etylenu. W sposobie według wynalazku możliwe jest zmniejszenie ilości katalizatora potrzebnego do reakcji w porównaniu z ilością używaną w przypadku prowadzenia jej w rozpuszczalniku obojętnym, osiąga się ponadto produkt o bardzo wysokiej czystości, który po reakcji można wyodrębnić przez proste wytrącenie wodą. Produkt zawiera tak wysoki procent cyklicznego 11,12—węglanu erytromycyny, że jako proces dalszego oczyszczania wystarczająca jest krystalizacja z etanolu. Stosowany jako środowisko reakcji węglan etylenu może być w typowy sposób zregenerowany i użyty z powrotem w reakcji wytwarzania cyklicznego węglanu erytromycyny.

Przykład I. Do 16 g stopionego węglanu etylenu dodano 4 g erytromycyny, 2 g K_2CO_3 i całość ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze $50^\circ C$. Wodą wytrącono produkt o temperaturze topnienia $196-199^\circ C$, który krystalizowano z etanolu uzyskując substancję o temperaturze topnienia $220-222^\circ C$. Otrzymany produkt posiada zawartość C, H, N i O, widmo IR i NMR odpowiadające danym dla cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny, aktywność oznaczana metodą płytkowo-cylinderkową przy użyciu szczepu testowego *Bacillus pumilus* NCTC 8241 wynosi około 2400 j/mg.

Przykład II. Do 12 g stopionego węglanu etylenu dodano 4 g erytromycyny i 1,2 g K_2CO_3 , a następnie ogrzewano w ciągu 8 godzin w temperaturze $50^\circ C$. Dalej postępowano jak w przykładzie I uzyskując analogiczne wyniki.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, z n a m i e n n y t y m, że odwodnioną erytromycynę poddaje się wobec K_2CO_3 reakcji z odwodnionym węglanem etylenu, w temperaturze poniżej $80^\circ C$, przy czym zastosowany węglan etylenu stanowi środowisko reakcji, a otrzymany cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A wyodrębnia się przez wytrącenie wodą i oczyszcza przez krystalizację z etanolu.

