

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68 353

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q,24

Zgłoszono: 02.VIII.1968 (P. 128 456)

Pierwszeństwo: 03.VIII.1967 Jugosławia

MKP C07d 21/00

Opublikowano: 2.II.1974

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Współtwórcy wynalazku: Zrinka Tamburašev, Gabrijela Vazdar,
Slobodan Djokić

Właściciel patentu: Pliva tvornica farmaceutskih i kemijskih proizvoda,
Zagrzeb (Jugosławia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych oksymu erytromycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych oksymu erytromycyny.

Znane są sposoby estyfikacji erytromycyny różnymi chlorkami kwasowymi i bezwodnikami kwasowymi, przy czym tylko jedna grupa acylowa zostaje związana z grupą hydroksylową dezoksyaminy. Jedyny wyjątek stanowi stosowanie bezwodnika octowego jako środka acylującego i w tym przypadku powstaje dwuocetan erytromycyny. Niektóre estrы erytromycyny, takie jak na przykład propionian, etylobursztynian, etylowęglan dzięki swej przewadze nad wolną erytromycyną znalazły zastosowanie w lecznictwie.

Stwierdzono, że można łatwo otrzymać jedno- jak i dwuacylowe pochodne erytromycyny, jeżeli acylowaniu podda się oksym erytromycyny o wzorze przedstawionym na rysunku, ponieważ posiada on jeszcze jedną grupę dającą się zestryfikować [grupę izonitrozową (oksimino)].

Sposobem według wynalazku jedno- i dwuacylowe pochodne wytwarza się w wyniku reakcji oksymu erytromycyny z chlorkami kwasowymi alifatycznymi lub aromatycznymi kwasów jednokarboksylowych o wzorze RCOCl , w którym R oznacza rodnik alkilowy o 2—17 atomach węgla lub rodnik fenyłowy, albo z chlorkami estrów kwasów dwukarboksylowych o wzorze $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_n \text{COOR}'$, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy jak metylowy, etylowy, a n oznacza liczbę 1—3,

2

w obecności soli metalu alkalicznego, jak na przykład wodorowęglanu sodowego. Jeżeli acylowanie to prowadzi się w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, jak na przykład aceton, przy zastosowaniu równoważnikowej ilości lub małego nadmiaru środka acylującego, w obecności soli metalu alkalicznego, w temperaturze pokojowej, to otrzymuje się wówczas wyłącznie pochodne jednoacylowe. Przy zastosowaniu małego nadmiaru ponad dwa równoważniki środka acylującego w obecności dwukrotnej ilości soli metalu alkalicznego w tym samym obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze podwyższonej otrzymuje się pochodne dwuacylowe.

Aktywność antybiotyczną otrzymanych pochodnych jedno- i dwuacylowych, określoną na *Bacillus subtilis* i *Bacillus mycoides*, podano w przytoczonej tabeli 1.

Tabela 1

Reszta acylowa, którą podstawiono oksym erytromycyny	Aktywność antybiotyczna jednostki/mg
jednopropionian	500—550
jednopalmitynian	śladowa
jednostearynian	śladowa
jednobenzoesan	śladowa
jednomonometylobursztynian	400—450

Reszta acylowa którą podstawiono oksym erytromycyny	Aktywność antybiotyczna jednostki/mg
jednomonoetylobursztynian	250—300
jednomonometyloadypinian	400—450
jednomonoetyloadypinian	350—400
dwupropionian	200—250
dwupalimitynian	śladowa
dwustearynian	śladowa
dwubenzoesan	śladowa
dwumonoetylobursztynian	400—450
dwumonoetylobursztynian	200—250
dwumonometyloadypinian	400—450
dwumonoetyloadypinian	200—250

Badania dowodzą, że w celu osiągnięcia zakresu inhibitowania wobec pewnych mikroorganizmów potrzebne są znacznie niższe ilości jednostek jednonometylobursztynianu i dwumonometylobursztynianu oksymu erytromycyny w porównaniu z erytromycyną, z czego wynika, że te acylowe pochodne oksymu wykazują wobec takich mikroorganizmów wyższą czynność biologiczną. W tabeli 2 podano zestawienie ilości jednostek odpowiednich związków, liczonych w odniesieniu do 1 ml pożywki, potrzebnych do osiągnięcia zakresu inhibitowania określonych mikroorganizmów.

Tabela 2

Mikro- organizm:	Zakres inhibitowania (jednostka/ml) dla związków:			
	Erytro- mycyna	Oksym erytro- mycyny	jednomono- metylo- bursztynian oksy- mu erytro- mycyny	dwumono- metylo- bursztynian oksy- mu erytro- mycyny
Staphylococcus aureus 245/D	0,125	0,125	0,06	0,06
A.aerogenes 3976	128	64	64	64
Escherichia coli c	128	32	64	64

Inną zaletą związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest ich trwałość w środowisku kwaśnym, zwłaszcza w zakresie odczynu o wartości pH odpowiadającej sokowi żołądkowemu, posiadająca niezwykle ważne znaczenie przy dostępnym podawaniu tych związków. Znana jest okoliczność, że erytromycyna i jej estery bardzo szybko tracą swą aktywność antybiotyczną w środowisku kwaśnym, co podaje Stephens et al. w czasopiśmie I. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 48, 1959 na stronie 620. W przeciwieństwie do tego próby dowodzą, że wytworzone sposobem według wynalazku acylowe pochodne oksymu erytromycyny wykazują znacznie wyższą trwałość, co wynika z danych zestawionych w tabeli 3.

Tabela 3

Nazwa związku	Aktywność biologiczna [jednostka/mg] po upływie:			
	0	1 go- dziny	3 go- dzin	6 go- dzin
Erytromycyna	875	0	0	0
Oksym erytromycyny	506	440	337	289
Etylobursztynian erytromycyny	690	0	0	0
Jednomonometylobursztynian oksymu erytromycyny	383	340	253	212

Sposób według wynalazku wyjaśniają przytoczone przykłady.

Przykład I. Jednopropionian oksymu erytromycyny. Zawiesinę 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny w 100 ml bezwodnego acetonu zadaje się 2,5 g (29,7 mmola) wodorowęglanu sodowego. Do zawiesiny tej dodaje się po kropli w ciągu 1 godziny roztwór 0,798 g (8,64 mmola) chlorku propionylu w 25 ml bezwodnego acetonu. Następnie miesza się w ciągu dalszej godziny, po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się, przesącz zadaje roztworem 2,5 g wodorowęglanu sodowego w 130 ml wody i następnie ekstrahuje 1 raz 100 ml i 2 razy po 50 ml eteru. Ekstrakty eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje do sucha pod próżnią. Produkt dla analizy przekrystalizowuje się z acetonu z dodatkiem wody. Wydajność wynosi 3,92 g (73%). Temperatura topnienia 126—129°C.

Analiza dla $C_{40}H_{72}N_2O_{14}$

Obliczono: C 59,63% H 8,02% N 3,48%

Znaleziono: C 59,23% H 8,16% N 3,21%

Przykład II. Jednopalmitynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,375 g (8,64 mmola) chlorku palmitoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 5,2 g (78,8%) jednopalmitynianu o temperaturze topnienia 88—92°C.

Analiza dla $C_{53}H_{98}N_2O_{14}$

Obliczono: C 64,47% H 10,01% N 2,84%

Znaleziono: C 64,28% H 10,21% N 2,48%

Przykład III. Jednostearynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,616 g (8,64 mmola) stearoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem według przykładu I otrzymuje się 5,24 g (77,49%) jednostearynianu o temperaturze topnienia 74—78°C.

Analiza dla $C_{55}H_{102}N_2O_{14}$

Obliczono: C 65,05% H 10,12% N 2,76%

Znaleziono: C 65,32% H 10,33% N 2,91%

Przykład IV. Jednobenzoesan oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytro-

mycyny, 1,26 g (8,64 mmola) chlorku benzoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 4,15 g (73%) jednobenzoesanu o temperaturze topnienia 150–152°C.

Analiza dla $C_{44}H_{72}N_2O_{14}$

Obliczono: C 61,95% H 8,53% N 3,28%

Znaleziono: C 61,72% H 8,28% N 3,36%

Przykład V. Jednomonometylobursztynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 1,008 g (6,67 mmola) chlorku monobursztynianu metylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,1 g (70,9%) jednomonometylobursztynianu o temperaturze topnienia 108–112°C.

Analiza dla $C_{42}H_{74}N_2O_{10}$

Obliczono: C 58,45% H 8,76% N 3,25%

Znaleziono: C 58,60% H 8,70% N 3,54%

Przykład VI. Jednomonoetylobursztynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 1,098 g (6,67 mmola) chlorku monobursztynianu etylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem podanym w przykładzie I uzyskuje się 4,23 g (72,5%) jednomonoetylobursztynianu o temperaturze topnienia 99–102°C.

Analiza dla $C_{43}H_{76}N_2O_{16}$

Obliczono: C 58,83% H 8,76% N 3,19%

Znaleziono: C 58,57% H 9,14% N 3,38%

Przykład VII. Jednomonometyloadypinian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 1,19 g (6,67 mmola) chlorku mono-
adypinianu metylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,5 g (76%) jednomonometyloadypinianu o temperaturze topnienia 89–94°C.

Analiza dla $C_{44}H_{78}N_2O_{16}$

Obliczono: C 59,30% H 8,82% N 3,14%

Znaleziono: C 59,06% H 8,60% N 3,24%

Przykład VIII. Jednomonoetyloadypinian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 1,28 g (6,67 mmola) chlorku mono-
adypinianu etylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,8 g (79,3%) jednomonoetyloadypinianu o temperaturze topnienia 82–86°C.

Analiza dla $C_{45}H_{80}N_2O_{16}$

Obliczono: C 59,71% H 8,91% N 3,10%

Znaleziono: C 59,52% H 8,66% N 3,01%

Przykład IX. Dwupropionian oksymu erytromycyny. Zawiesinę z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny w 100 ml bezwodnego acetonu zadaje się 5 g (59,4 mmola) wodorowęglanu sodowego. Do zawiesiny tej dodaje się po kropli w ciągu godziny roztwór 1,596 (17,29 mmola) chlorku propionylu w 50 ml bezwodnego acetonu, po czym miesza się w ciągu dalszych 8 godzin utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej i przesączeniu, przesącz zadaje się roztworem 5 g wodorowęglanu sodowego w 250 ml wody i ekstrahuje 1 raz 100 ml eteru i 2 razy po 50 ml eteru. Ekstrakty eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i odparowuje do sucha pod próżnią. Produkt dla analizy przekrystalizowuje się z acetonem z dodatkiem wody. Wydajność wynosi 4,49 g (78,2%). Temperatura topnienia 196–202°C.

wuje się z acetonem z dodatkiem wody. Wydajność wynosi 4,49 g (78,2%). Temperatura topnienia 196–202°C.

Analiza dla $C_{43}H_{76}N_2O_{15}$

Obliczono: C 59,97% H 8,90% N 3,25%

Znaleziono: C 59,36% H 8,71% N 3,34%

Przykład X. Dwupalmitynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 4,5 g (16,38 mmola) chlorku palmitoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 6,31 g (77%) dwupalmitynianu o temperaturze topnienia 68–72°C.

Analiza dla $C_{69}H_{128}N_2O_{15}$

Obliczono: C 67,61% H 10,52% N 2,29%

Znaleziono: C 68,11% H 10,41% N 2,66%

Przykład XI. Dwustearynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 5,0 g (16,62 mmola) chlorku stearoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 6,2 g (72,6%) dwustearynianu o temperaturze topnienia 63,5–66,5°C.

Analiza dla $C_{73}H_{136}N_2O_{15}$

Obliczono: C 68,40% H 10,70% N 2,18%

Znaleziono: C 68,57% H 10,55% N 2,22%

Przykład XII. Dwubenzoesan oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,52 g (17,28 mmola) chlorku benzoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 4,75 g (74%) dwubenzoesanu o temperaturze topnienia 193–196°C.

Analiza dla $C_{51}H_{76}N_2O_{16}$

Obliczono: C 64,00% H 8,01% N 2,92%

Znaleziono: C 64,21% H 8,19% N 2,86%

Przykład XIII. Dwumonometylobursztynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,421 g (16,1 mmola) chlorku monobursztynianu metylu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,18 g (79,5%) dwumonometylobursztynianu o temperaturze topnienia 173–176°C.

Analiza dla $C_{47}H_{80}N_2O_{19}$

Obliczono: C 57,74% H 8,25% N 2,86%

Znaleziono: C 57,55% H 8,55% N 3,16%

Przykład XIV. Dwumonoetylobursztynian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,649 g (16,1 mmola) chlorku monobursztynianu etylu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 4,92 g (73,4%) dwumonoetylobursztynianu o temperaturze topnienia 160–162°C.

Analiza dla $C_{49}H_{84}N_2O_{19}$

Obliczono: C 58,54% H 8,42% N 2,78%

Znaleziono: C 58,31% H 8,20% N 2,93%

Przykład XV. Dwumonometyloadypinian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 2,86 g (16,1 mmola) chlorku mono-
adypinianu metylu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,25 g (76,2%) dwumonometyloadypinianu, o temperaturze topnienia 78–83°C.

Analiza dla $C_{51}H_{88}N_2O_{19}$

Obliczono: C 59,28% H 8,59% N 2,71%

Znaleziono: C 59,23% H 8,83% N 3,00%

Przykład XVI. Dwumonoetyloadypinian oksymu erytromycyny. Z 5 g (6,67 mmola) oksymu erytromycyny, 3,1 g (16,1 mmola) chlorku monoadypinianu etylu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX, otrzymuje się 5,68 g (80,1%) dwumonoetyloadypinianu o temperaturze topnienia 72—76°C.

Analiza dla $C_{53}H_{92}N_2O_{19}$

Obliczono: C 59,89% H 8,17% N 2,64%

Znaleziono: C 60,25% H 8,30% N 2,90%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych oksymu erytromycyny, **znamienny tym**, że oksym erytromycyny acyluje się chlorkiem alifatycznego lub aromatycznego kwasu jednokarboksylowego o wzorze $RCOCl$, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 2—17 atomów węgla lub rodnik fenyłowy, albo chlorkiem monoestru kwasu dwukarboksylowego o wzorze $ClOC(CH_2)_nCOOR'$, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza rodnik metylowy lub

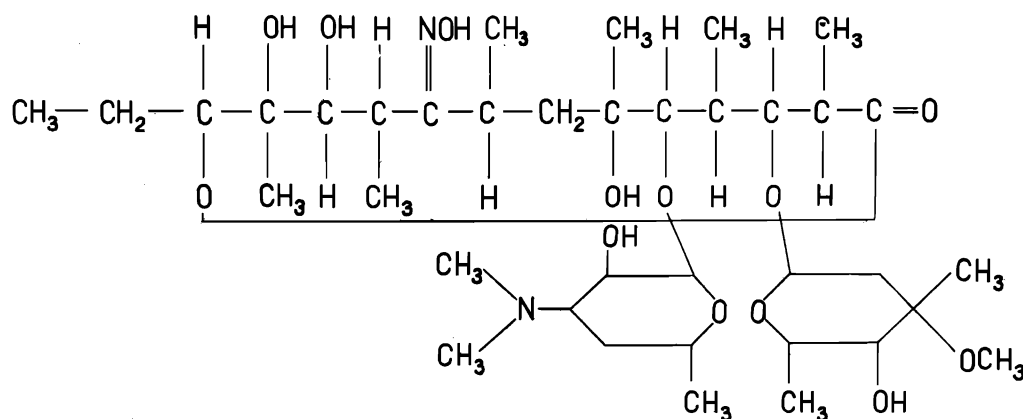
etylowy, a n oznacza liczbę 1—3, w obecności soli metalu alkalicznego, w środowisku nieaktywnego rozpuszczalnika organicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że monoacylową pochodną oksymu erytromycyny wytwarza się w reakcji, w której stosuje się równoważnikową ilość lub niewielki nadmiar chlorku kwasowego w obecności 4,5-krotnie większych ilości soli metalu alkalicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że dwuacylową pochodną oksymu erytromycyny wytwarza się w reakcji, w której stosuje się niewielki nadmiar powyżej dwóch równoważników chlorku kwasowego w obecności 4,5-krotnie większych ilości soli metalu alkalicznego.

4. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że mieszaninę reakcyjną miesza się przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej i przesącza.

5. Sposób według zastrz. 1 i 3, **znamienny tym**, że mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin, a następnie chłodzi się i przesącza.



Wzór

Cena zł 10,—