

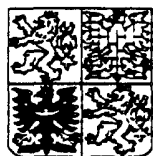
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 664

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2935-92**

(22) Přihlášeno: 24. 09. 92

(30) Právo přednosti:
30. 09. 91 US 91/768803

(40) Zveřejněno: 14. 04. 93

(47) Uděleno: 08. 10. 96

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 11. 12. 96

(13) Druh dokumentu: **B6**

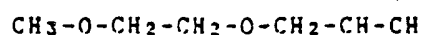
(51) Int. Cl.⁶:
C 07 H 17/08

(73) Majitel patentu:
ELI LILLY AND COMPANY PATENT
DIVISION LILLY CORPORATE CENTER,
Indianapolis, IN, US;

(72) Původce vynálezu:
McGill John McNeil, Lafayette, IN, US;

(54) Název vynálezu:
**Způsob jednostupňové přípravy
dirithromycinu**

(57) Anotace:
Způsob jednostupňové přípravy makrolidového antibiotika dirithromycin v krystalické formě, prováděný v jedné nádobě, při kterém se acetal obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R² navzájem stejný nebo odlišný C₁₋₆alkyl s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo spolu skupinu vzorce
-CH₂-CH₂, -CH₂-CH₂-CH₂- nebo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-
za vytváření 5 až 7 členného kruhu se strukturou, na kterou jsou vázány, rozpustí ve vodném acetonitrilu, zároveň se hydrolyzuje v přítomnosti kyselého katalyzátoru a získaná rovnovážná směs se nechává reagovat s erythromycylaminem.



OR¹

|

|

OR²

(1)

CZ 281 664 B6

Způsob jednostupňové přípravy dirithromycinu

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu jednostupňové přípravy makrolidického antibiotika 9-deoxy-11-deoxy-9,11-(imino-[2-(2-methoxyethoxy)-ethyliden]oxy)-(9S)erythromycinu, které se zde nadále pro jednoduchost označuje jakožto dirithromycin.

Dosavadní stav techniky

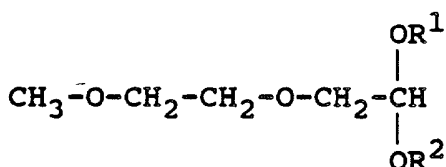
Dirithromycin je derivát erythromycinu a má podobné spektrum účinnosti. Z farmakologických studií, týkajících se dirithromycinu, publikovaných v *Drugs of the Future*, 14, str. 112, (1989), je zřejmé, že toto antibiotikum má nižší pík, avšak delší setrvání v séru než erythromycin při všech zkouškách. Výhodnou vlastností dirithromycinu je také rychlá distribuce ve vysokých koncentracích antibiotika ve všech tkáních. Podle těchto charakteristik by se očekávaly vyšší dávky v cílových orgánech.

Nyní se s překvapením zjistilo, že je možno vyrábět dirithromycin jiným způsobem než kondenzační reakcí aldehydu a erythromycylaminu, známou ze stavu techniky. Například Maier a kol., americký patentový spis číslo 4 048306, uvádějí, že jsou pro tuto reakci výhodnými polární organická rozpouštědla. Především se používá vodného dioxanu jakožto rozpouštědla pro kondenzaci 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddiethylacetalu a erythromycylaminu v přítomnosti kyselé ionexové pryskyřice. Maier a kol. uvádějí, že se aldehyd vytváří z hydrolýzy acetalu a opět pravděpodobně reaguje s erythromycylaminem za vzniku konečného žádaného dirithromycinu. Za reakčních podmínek, které navrhl Maier a kol., je produkován dirithromycin v reakční směsi, proto se musí izolovat odpařením rozpouštědla s následným chromatografickým čištěním zbytku a překrystalováním ze systému ether/petroleumether.

Pro výhodné vlastnosti dirithromycinu se stále hledají nové a výhodnější cesty pro způsob jeho přípravy.

Podstata vynálezu

Jednostupňový způsob přípravy dirithromycinu spočívá podle vynálezu v tom, že se acetal obecného vzorce



kde znamená R^1 a R^2 stejnou nebo navzájem různou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo spolu mohou vytvářet skupinu vzorce



za vytváření pětičlenného až sedmičlenného kruhu se strukturou, na kterou jsou vázány, rozpustí ve vodném acetonitrilu, zároveň

se hydrolyzuje v přítomnosti kyselého katalyzátoru a získaná rovnovážná směs se nechává reagovat s erythromycylaminem.

Tento způsob podle vynálezu je výhodnější než způsob, známý ze stavu techniky. Dosahuje se vyššího výtěžku a vyšší čistoty konečného produktu a získá se přímo farmaceuticky čistá krystalická sraženina. Krystalický produkt se snadno odděluje z reakční směsi, tím je zjednodušeno čištění a snižuje se množství odpadních vedlejších produktů. Při novém způsobu také odpadá používání ionexové pryskyřice, kterou se do procesu mohou zavléci nečistoty.

Způsob podle vynálezu je založen na překvapivém poznatku, že se acetal, rozpuštěný ve vodném acetonitrilu, v přítomnosti kyselého katalyzátoru hydrolyzuje na příslušný hemiacetal. Hemiacetal pak přímo reaguje s erythromycylaminem za stejných podmínek za vzniku cyklizovaného dirithromycinu.

Způsob podle vynálezu je tedy jednonádobovým procesem přípravy krystalického dirithromycinu. Výrazem "jednonádobový" se zde míní, že se meziprodukty, nutné pro přípravu konečného produktu, nemusí před další reakcí izolovat, ale místo toho se zpracovávají v téže reakční nádobě k dosažení syntézy konečného produktu. Současným procesem podle vynálezu je tedy přímá kondenzace erythromycylaminu s hemiacetalem, který se vytváří in situ hydrolyzou příslušného acetalu. Způsob podle vynálezu charakterizuje také podmínky, za kterých žádaný produkt vzniká v krystalické, farmaceuticky čisté formě, přičemž je poměrně málo rozpustný a může se proto snadno izolovat z reakční směsi o sobě známými způsoby, jako je například filtrace.

Spotřebovávání erythromycylaminu, to znamená konverze erythromycylaminu na dirithromycin, závisí na faktorech, které ovlivňují hydrolytickou reakci, jakož také na faktorech, které mohou nezávisle ovlivňovat kondenzační reakci. Některé z těchto faktorů ovlivňují, zda se získá krystalický produkt na rozdíl od rozpustného produktu, což nakonec ovlivňuje hodnotu procesu.

Především se zřetelem na hydrolýzu acetalu na hemiacetal se reakce ovlivňuje typem použitého rozpouštědla, obsahem vody v rozpouštědle, typem a množstvím použitého kyselého katalyzátoru, strukturou a množstvím acetalu a teplotou, za které se reakce provádí. Tyto faktory určují množství hemiacetalu, který vzniká, a potřebnou dobu pro reakci k dosažení rovnovážného stavu acetal/hemiacetal, čímž se přímo ovlivňuje výtěžek a účinnost procesu.

Dále kondenzační reakce, včetně in situ krystalizace konečného produktu, je specifická na použité rozpouštědlo a je přímo ovlivňována množstvím kyselého katalyzátoru v reakční směsi a obsahem vody v rozpouštědle. Podmínky, které ovlivňují pouze jednu reakci nebo druhou reakci se mohou upravovat, aby byly optimální pro specifickou reakci bez zřetele na jinou reakci. Tyto podmínky, které ovlivňují jak hydrolýzu, tak kondenzační reakci, se musí upravovat se zřetelem na tento dvojí vliv. Se zřetelem na ovlivňování obou reakcí se nastavují podmínky, které jsou kompromisem se zřetelem na obě reakce, čímž se optimalizuje

proces jako celek, nebo se podmínky v reakční době mění v průběhu doby, takže se optimalizují jednotlivé reakce při procesu.

Způsob podle vynálezu je obzvláště citlivý na typ používaného rozpouštědla. Především jen málo rozpouštědel usnadňuje ochotnou hydrolýzu acetalu na hemiacetal. Dále rozpouštědla, která promotují hydrolýzu, velmi zřídka umožňují produkci dirithromycinu v krystalické formě. Pro splnění požadavků hydrolýzy a pro získání nerozpustného produktu je speciálně vhodným rozpouštědlem acetonitril.

Obsah vody v rozpouštědle vytváří nelineární kvadratický vliv na množství produkovaného hemiacetalu. Poměr hemiacetalu k acetalu za rovnovážného stavu vzrůstá, když obsah vody vzrůstá, avšak klesá, když obsah vody překročí přibližně 6,67 %.

Obsah vody v rozpouštědle také ovlivňuje kondenzační reakci. Při zvyšujícím se obsahu vody se zvyšuje rozpustnost dirithromycinového konečného produktu a tím klesá množství krystalického dirithromycinu, které se získá z reakční směsi. Proto se musí obsah vody určovat se zřetelem na optimální činnost jak hydrolytické reakce, tak také kondenzační reakce.

K vyvážení vlivu obsahu vody v rozpouštědle při hydrolytické reakci a při konečné kondenzační reakci se dává přednost obsahu vody přibližně 2 až přibližně 10 %, přičemž je výhodným obsah vody v rozpouštědle přibližně 3 až 5 % a především 4 %.

Hydrolytická reakce se ovlivňuje jak typem, tak množstvím kyselin, používané jakožto katalyzátoru. Jakožto katalyzátor je vhodná jakákoliv kyselina v množství, které promotuje hydrolýzu acetalu na hemiacetal a která sama o sobě nereaguje s reakčními složkami. Vliv některých odlišných kyselin na hydrolýzu dimethylacetalu je uveden v následující tabulce I, která uvádí zdánlivou rovnovážnou konstantu (K_{eq}) pro hydrolýzu. Výhodnými katalyzátory katalytické reakce jsou kyselina sírová, methansulfonová, p-toluensulfonová, chlorovodíková a kafrsulfonová kyselina. Lepší výtěžky a kvalitu dirithromycinu běžně poskytuje kyselina p-toluensulfonová, a proto je obzvláště výhodným katalyzátorem pro reakci.

Tabulka I

Kyselina	Zdánlivá K_{eq}
kyselina sírová	1,04
kyselina methansulfonová	1,03
kyselina p-toluensulfonová	1,09
kyselina chlorovodíková	+
kyselina kafrsulfonová	0,85

+ K_{eq} nestanoveno, hydrolytické produkty se však vytvoří.

Množství použitého kyselého katalyzátoru má nelineární vliv na celkovou hydrolýzu acetalu na hemiacetal. Kromě toho množství použitého kyselého katalyzátoru při reakci je přímo úměrné rychlosti, kterou hydrolytická reakce dosahuje rovnovážného stavu.

Na rozdíl od toho je množství katalyzátoru nepřímo úměrné výtěžku izolovaného dirithromycinu. Nastavení výhodného množství kyselého katalyzátoru v reakčním procesu musí brát ohled na všechny tyto skutečnosti. K optimalizaci celkového procesu je výhodný obsah kyselého katalyzátoru nižší než přibližně 0,2 ekvivalenty. Jestliže se jakožto katalyzátor použije p-toluensulfonové kyseliny, je výhodným množstvím přibližně 0,02 až přibližně 0,10 ekvivalentů, a především 0,04 ekvivalentů. Množství reakčních složek, které se zde udává v ekvivalentech (ekv.), se měří ve vztahu k molárnímu množství erythromycylaminu, zaváděnému do reakce.

Teplota, při které se provádí hydrolytická reakce, má značný vliv na dobu, potřebnou k dosažení rovnováhy, má však malý vliv na kondenzační reakci. Malý vzestup teploty vede k poměrně velkému vzrůstu rychlosti, kterou se produkuje hemiacetal. Vzrůst teploty však také způsobuje pokles celkového množství hemiacetalu, které se produkuje jako důsledek hydrolýzy. Proto v hydrolytické části procesu je výhodná teplota 18 až 50 °C, přičemž je výhodnější teplota 20 až 40 °C a především je výhodná teplota 22 až 30 °C.

Specifický acetal, kterého se používá jakožto výchozí látky, má rovněž vliv na hydrolytickou reakci. Jakožto výhodné acetaly se uvádějí 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetal a 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddiethylacetal. Za stejných podmínek zdánlivá K_{eq} pro hydrolýzu diethylacetalu je 1,52 ve srovnání s 1,02 pro dimethylacetal. Proto způsob vyžaduje větší množství menšího acetalu pro vytvoření dostatečného množství hemiacetalu pro celkové zreagování erythromycylaminu.

Vynález blíže objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příprava 1

Krystalický dirithromycin - kondenzační produkt 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetalu a erythromycylaminu

Provádí se několik reakcí podle následujícího obecného schéma. Vnese se 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetal do tříhrdlé baňky, vybavené mechanickým míchadlem a rozpustí se v 15 ml vodného acetonitrilu, obsahujícího p-toluensulfonovou kyselinu. Směs se míchá v prostředí dusíku po dobu 20 hodin při teplotě 23 °C.

Erythromycylamin (5 g, 1 ekv.) se přidává v průběhu 20 minut a v míchání se pokračuje po dobu 12 až 16 hodin při teplotě 23 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu 0 °C na dvě hodiny a zfiltruje se, čímž se získají dirithromycinové krystaly. Krystaly se promyjí studeným acetonitrilem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Specifické reakční podmínky jsou podrobně uvedeny v tabulce II, kde se také uvádí výtěžek a účinnost konečného produktu každé reakce. Výtěžek, který se nekoriguje na účinnost, se stanoví podle celkové hmotnosti získaného materiálu jakožto hmot-

nostní procento teoretického výtěžku, který by se získal při dokonalé konverzi výchozích látek na dirithromycin. Účinnost se stanovuje jakožto plocha pod HPLC stopou a vyjadřuje množství dirithromycinu jakožto procento celkové hmotnosti získaných konečných materiálů. Použitím HPLC se také stanovuje množství příbuzných látek, které odpovídá množství konečných látek, jiných než je dirithromycin, vyjádřenému jakožto procento z celkové hmotnosti získaných materiálů.

Tabulka II

Příklad	Kyselina	Acetal	Acetonitril	Výtěžek	Účinnost	Příbuzné sloučeniny
číslo	ekv.	ekv.	% vody	%	%	%
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

Příprava 2

Krystalický dirithromycin - kondenzační produkt 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddiethylacetalu a erytromycylaminu

Provádějí se v podstatě stejné reakce jako podle "Přípravy 1", místo dimethylacetalu se však použije 2-(2-methoxyethoxy)-acetaldehyddiethylacetal. Při hydrolytické reakci se opět používá p-toluensulfonové kyseliny jakožto katalyzátoru, přičemž se dosahuje rovnovážného stavu při teplotě 23 °C před přidáním erythromycylaminu (5 g, 1 ekv.). Shora popsáním způsobem se získají krystaly dirithromycinu. V tabulce III jsou uvedeny specifické reakční podmínky a výtěžek a účinnost konečného produktu každé reakce.

Tabulka III

Příklad	Kyselina	Acetal	Acetonitril	Výtěžek	Účinnost	Příbuzné sloučeniny
číslo	ekv.	ekv.	% vody	%	%	%
24	0,10	1,50	2,00	73,74	92,29	3,07
25	0,10	1,50	3,30	73,75	94,51	2,17
26	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

Příklad 29

Krystalický dirithromycin - kondenzační produkt 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetalu a erytromycylaminu

Provádějí se další reakce pro syntézu dirithromycinu následujícím způsobem. 2-(2-Methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetal (12 g, 2,7 ekv.) se vnese do tříhrdlé baňky, vybavené mechanickým míchadlem a rozpustí se v 60 ml acetonitrilu, obsahujícího 4 % vody. Přidá se p-toluensulfonová kyselina (200 mg, 0,04 ekv.) a směs se míchá v prostření dusíku po dobu tří hodin při teplotě 30 °C, načež se teplota upraví na 23 °C. V průběhu 20 minut se přidá erythromycylamin (20 g, 1 ekv.) a v míchání se pokračuje po dobu 12 až 16 hodin při teplotě 23 °C. Reakční směs se ochladí na 0 °C na dvě hodiny a získané dirithromycinové krystaly se odfiltrují. Krystaly se promyjí studeným acetonitrem a vysuší se ve vakuu při teplotě 40 °C. Výtěžek konečného produktu je 84,5 %, účinnost je 95,4 % (průměr tří reakcí).

Příklad 30

Krystalický dirithromycin - kondenzační produkt 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetalu a erytromycylaminu

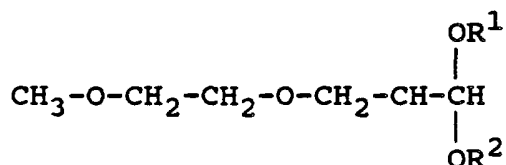
Provádí se několik reakcí ve velkém měřítku následujícím způsobem. Do sklem vyloženého reaktoru o obsahu 1892,65 litrů se vnese 200 l acetonitrilu, 9 l deionizované vody a 45,2 kg (2,7 ekv.) 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetalu. Pro spláchnutí se použije přibližně 10 l acetonitrilu. Do získaného roztoku se přidá 750 g (0,04 ekv.) p-toluensulfonové kyseliny a roztok se míchá při teplotě 23 až 25 °C po dobu 14 až 21 hodin. Suspenze se ochladí na teplotu 0 až 5 °C, míchá se po dobu dvou hodin, zfiltruje se a propláchne se 90 l acetonitrilu, ochlazeného na teplotu 0 až 5 °C. Produkt se vysuší ve vakuu při teplotě nižší než 65 °C. Výtěžek konečného produktu je 83,6 %, účinnost je 95,9 % (průměr 4 reakcí).

Průmyslová využitelnost

Jednostupňový způsob přípravy makrolidového antibiotika dirithromycin v krystalické formě, prováděný v jedné nádobě, při kterém se acetal rozpouští v acetonitrilu v přítomnosti kyselého katalyzátoru, hydrolyzuje se na hemiacetal, který přímo reaguje s erythromycylaminem za získání krystalického dirithromycinu v dobrém výtěžku a ve farmaceutické čistotě.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob jednostupňové přípravy dirithromycinu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se acetal obecného vzorce



kde znamená R^1 a R^2 navzájem stejnou nebo odlišnou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s přímým nebo s rozvětveným řetězcem, nebo spolu vytvářejí skupinu vzorce



za vytváření pětičlenného až sedmičlenného kruhu se strukturou, na kterou jsou vázány, rozpustí ve vodném acetonitrilu, zároveň se hydrolyzuje v přítomnosti kyselého katalyzátoru a získaná rovnovážná směs se nechává reagovat s erythromycylaminem.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jakožto acetal nechává reagovat 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddiethylacetal nebo 2-(2-methoxyethoxy)acetaldehyddimethylacetal.
3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že objemový obsah vody v acetonitrilovém rozpouštědle je 2 až 10 %.
4. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se jakožto kyselého katalyzátoru používá kyseliny sírové, methansulfonové, p-toluensulfonové, chlorovodíkové nebo kafrsulfonové.
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá 1,5 až 3,5 molárního ekvivalentu acetalu se zřetelem na množství erythromycylaminu.
6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá 0,02 až 0,20 molárního ekvivalentu kyselého katalyzátoru se zřetelem na množství erythromycylaminu.

7. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že objemový obsah vody v acetonitrilovém rozpouštědle je 4 %, jakožto kyselého katalyzátoru se používá kyseliny p-toluen-sulfonové a hmotnostní molární ekvivalent acetalu se zřetelem na množství erythromycylaminu je 2,7.
8. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že molární ekvivalent kyselého katalyzátoru se zřetelem na množství erythromycylaminu je 0,04.

Konec dokumentu
