



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 199 546** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 H 17/08**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001108333/04, 27.03.2001
(24) Дата начала действия патента: 27.03.2001
(46) Дата публикации: 27.02.2003
(56) Ссылки: 1. US 5274085, А, 28.12.1993. 2. US 5808017, А, 15.09.1998. 3. US 3478014, А, 11.11.1969. 4. RU 2144924, С1, 27.01.2000. 5. SU 1447288, А3, 23.12.1988.
(98) Адрес для переписки:
440033, г.Пенза, ул. Дружбы, 4, ОАО
"Биосинтез", ген. директору А.С. Игнатову

(71) Заявитель:
Открытое акционерное общество "Биосинтез"
(72) Изобретатель: Полунина Е.Е.,
Яхкин М.И., Письмарова О.Б., Симакова М.Ю.
(73) Патентообладатель:
Открытое акционерное общество "Биосинтез"

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ГИДРОХЛОРИДА ОКСИМА ЭРИТРОМИЦИНА А

(57)
Гидрохлорид оксима эритромицина А (I) получают оксимилированием эритромицина А (II) в среде низшего алифатического спирта при 50-80°C действием смеси гидроксиламина гидрохлорида и гидроксиламина. Гидроксиламин используют

в виде водного раствора. Соотношение реагентов составляет от 1 до 2 моль гидроксиламина гидрохлорида и от 2,5 до 4,5 моль гидроксиламина на 1 моль эритромицина А. Технический результат - упрощение процесса и повышение выхода целевого продукта. 2 з.п.ф-лы.

RU 2 199 546 C 2

RU 2 199 546 C 2



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 199 546** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 H 17/08**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001108333/04, 27.03.2001

(24) Effective date for property rights: 27.03.2001

(46) Date of publication: 27.02.2003

(98) Mail address:
440033, g.Penza, ul. Druzhby, 4, OAO
"Biosintez", gen. direktoru A.S. Ignatovu

(71) Applicant:
Otkrytoe aktsionerное obshchestvo "Biosintez"

(72) Inventor: Polunina E.E.,
Jakhkind M.I., Pis'marova O.B., Simakova M.Ju.

(73) Proprietor:
Otkrytoe aktsionerное obshchestvo "Biosintez"

(54) **METHOD OF SYNTHESIS OF ERYTHROMYCIN A OXIME HYDROCHLORIDE**

(57) Abstract:

FIELD: antibiotics, chemical technology.
SUBSTANCE: erythromycin A oxime hydrochloride (I) is synthesized by oximylation of erythromycin A (II) in aliphatic alcohol medium at temperature from 50 C to 80 C by effect of a mixture of hydroxylamine hydrochloride and

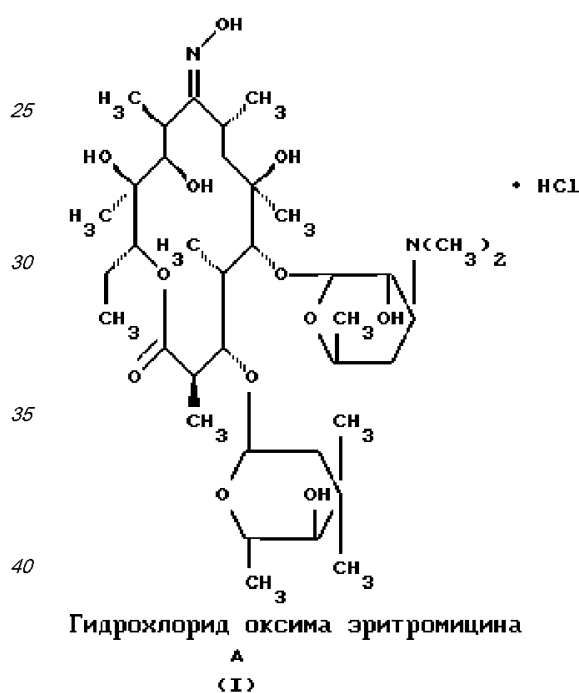
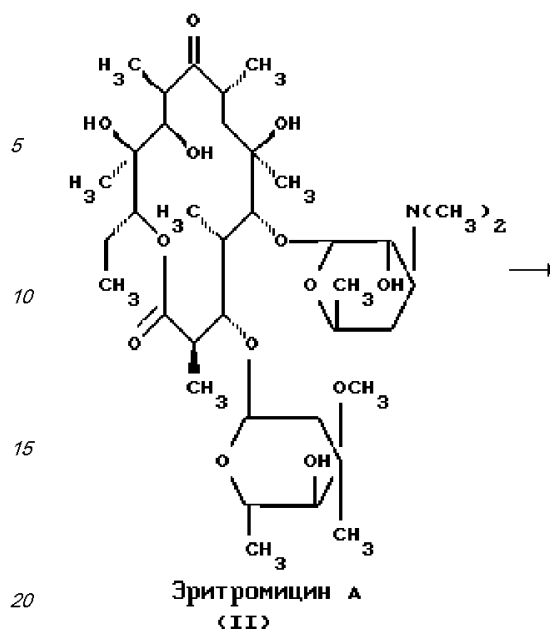
hydroxylamine. Hydroxylamine is used as an aqueous solution and ratio of reagents is from 1 to 2 moles of hydroxylamine hydrochloride and from 2.5 to 4.5 moles of hydroxylamine per 1 mole of erythromycin A. EFFECT: simplified process, enhanced yield of end product. 3 cl, 1 ex

RU 2 199 546 C 2

RU 2 199 546 C 2

Изобретение относится к усовершенствованному способу получения гидрохлорида оксима эритромицина А (I). Оксим эритромицина А является ключевым полупродуктом в синтезе ряда полусинтетических эритромицинов - азитромицина, рокситромицина, кларитромицина. Его получают и используют либо в виде собственно оксима эритромицина А, либо в виде солей - гидрохлорида или дигидрохлорида (для последующих стадий синтеза полусинтетических эритромицинов это не играет существенной роли).

Известны способы получения оксима эритромицина А и его солей оксимилрованием эритромицина А (II) действием либо гидроксиламина гидрохлорида $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (патент США N 3478014, кл. С 07 с 47/18, 1969 [1], патент СССР N 1447288, кл. С 07 Н 17/08, 1983 [2], патент РФ N 2144924, кл. С 07 Н 17/08, 2000 [3]), либо гидроксиламина NH_2OH (патент США 5274085, кл. С 07 Н 1/00, 1993 [4], патент США N 5808017, кл. С 07 Н 1/00, 1998 [5]). В патентах [4, 5] гидроксиламин используют в виде водного раствора (обычно 50%-ного), поскольку он дешевле и стабильнее, чем чистый гидроксиламин. Во всех случаях гидроксиламин гидрохлорид или гидроксиламин берут в большом мольном избытке (от 3 до 6 моль на моль эритромицина).



45 Во всех указанных патентах в качестве растворителя используют низшие алифатические спирты, в патентах [1, 2, 4,] предпочтительным растворителем является метанол, в патенте [3] используют водный этанол (20-40% воды), в патенте [5] используют изопропанол. Процесс проводят при температуре от 50 до 80°C, предпочтительно от 57 до 64°C.

50 Процесс ведут при величине водородного показателя от 5,5 до 7,0 рН, предпочтительно от 6,2 до 6,5 рН. Для обеспечения нужной величины водородного показателя в патентах, где используют гидроксиламин гидрохлорид, обязательно добавляют основание (в патенте [1] - твердый карбонат бария, в патенте [2] - твердый карбонат натрия или карбонат бария, в патенте [3] - карбонат натрия в виде раствора), а в патентах, где используют гидроксиламин, - кислоту (в патенте [4] - уксусную, муравьиную или концентрированную соляную кислоту, в патенте [5] - уксусную или муравьиную кислоту). При использовании гидроксиламина

гидрохлорида или гидроксилamina с концентрированной соляной кислотой образуется гидрохлорид оксима эритромицина А, при использовании гидроксилamina с уксусной кислотой - ацетат оксима эритромицина А, а при использовании гидроксилamina с муравьиной кислотой - формиат.

По окончании процесса либо выделяют целевой продукт в виде соответствующей соли оксима эритромицина А [1, 2, 4], либо, не выделяя соль, переводят ее в оксим эритромицина А и выделяют этот продукт [3, 5].

Выделение является наиболее простым в патенте [4], где по окончании процесса соль оксима эритромицина А (гидрохлорид, ацетат, формиат) выпадает в осадок при охлаждении. В патентах [1, 2], где используют твердое основание и разбавленные растворы, в результате чего осадок гидрохлорида оксима эритромицина А не выпадает во время реакции, это основание отделяют фильтрованием и фильтрат упаривают, после этого гидрохлорид [1] или дигидрохлорид [2] оксима эритромицина А выпадает в осадок при охлаждении.

В патентах [3, 5] по окончании процесса добавляют не смешивающийся с водой органический растворитель (в патенте [3] - хлорированный углеводород, предпочтительно хлороформ, в патенте [5] изопропиловый эфир уксусной или муравьиной кислоты) и подщелачивают реакционную массу до величины водородного показателя приблизительно 11 рН водным раствором щелочи, в результате этого оксим эритромицина А переходит в органический слой, откуда его выделяют после упаривания. Аналогичным образом можно перевести в оксим эритромицина А любую его твердую соль, примеры этого даны в патенте [4].

Ближайшим аналогом-прототипом предлагаемого способа является способ, изложенный в патенте [4], пример 3, где для оксимирования используют гидроксилamin и для корректировки величины водородного показателя реакционной массы добавляют концентрированную соляную кислоту, по окончании процесса гидрохлорид оксима эритромицина А выпадает в осадок при охлаждении. Выход гидрохлорида оксима эритромицина А составляет 64%, считая на эритромицин А.

Недостатком указанных выше способов является наличие дополнительных реагентов - оснований или кислот, используемых для корректировки величины водородного показателя, и невысокий выход гидрохлорида оксима эритромицина А.

Изобретение направлено на упрощение технологического процесса и повышение выхода целевого продукта.

Указанный результат достигается тем, что эритромицин А оксимилируют действием смеси гидроксилamina гидрохлорида и гидроксилamina. При этом берут от 1 до 2 моль гидроксилamina гидрохлорида на 1 моль эритромицина А, предпочтительно около 1,5 моль, и от 2,5 до 4,5 моль гидроксилamina на 1 моль эритромицина А, предпочтительно около 3,5 моль.

Такое соотношение реагентов обеспечивает величину водородного показателя реакционной массы в нужных

пределах от 5,5 до 7,0 рН, предпочтительно от 6,2 до 6,5 рН, без добавления дополнительных реагентов для ее корректировки.

Процесс проводят в среде низшего алифатического спирта, предпочтительно метанола, при температуре от 50 до 80°C, предпочтительно от 57 до 64°C, что является обычными условиями проведения данной реакции согласно патентам [1, 2, 4]. Берут от 0,7 до 2 мл спирта на 1 г эритромицина А, предпочтительно около 1 мл, так как при меньшем количестве спирта затруднено растворение исходных реагентов, при большем количестве спирта будут большие потери гидрохлорида оксима эритромицина А в маточном растворе.

По окончании процесса гидрохлорид оксима эритромицина А выпадает в осадок при охлаждении. Выход гидрохлорида оксима эритромицина А составляет 80%, считая на эритромицин А.

Способ может быть проиллюстрирован следующим примером.

Пример. Получение гидрохлорида оксима эритромицина А.

В колбу на 50 мл загружают 15 мл метанола и 14,7 г (0,02 моль) эритромицина А и перемешивают до растворения эритромицина А. Затем добавляют 2,1 г (0,03 моль) гидрохлорида гидроксилamina и 4,2 мл (4,7 г) 50%-ного водного раствора гидроксилamina [2,35 г (0,07 моль) гидроксилamina]. При перемешивании

нагревают реакционную массу до 57-64°C, при этом гидрохлорид гидроксилamina растворяется. Величина водородного показателя реакционной массы находится в пределах от 6,2 до 6,5 рН. Реакционную массу перемешивают при температуре 57-64°C в течение 7-8 часов, при этом постепенно начинает образовываться осадок. По окончании процесса реакционную массу охлаждают до 3-4°C и выдерживают при перемешивании при этой температуре 3-4 часа. Выпавший осадок гидрохлорида оксима эритромицина А отфильтровывают на воронке Бюхнера, заправленной фильтровальной бумагой, и промывают на фильтре 5 мл холодного метанола. Осадок выгружают на чашки Петри и высушивают в сушильном шкафу в потоке воздуха при 57-64°C до постоянного веса.

Получают 12,5 г (0,016 моль) мелкокристаллического белого порошка. Температура плавления 187-192°C, что соответствует литературным данным [1, 2, 4]. Содержание Cl: рассчитано 4,52%, получено 4,30%. Выход 80%, считая на эритромицин А.

Формула изобретения:

1. Способ получения гидрохлорида оксима эритромицина А (I) оксимилированием эритромицина А (II) в среде низшего алифатического спирта при 50-80°C, отличающийся тем, что эритромицин оксимилируют действием смеси гидроксилamina гидрохлорида и гидроксилamina.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что гидроксилamin используют в виде водного раствора.

3. Способ по пп.1 и 2, отличающийся тем, что берут от 1 до 2 молей гидроксилamina гидрохлорида на 1 моль эритромицина А и от

2,5 до 4,5 молей гидроксилamina на 1 моль

эритромицина А.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

RU 2199546 C2

RU 2199546 C2