

**POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA**



**URZĄD  
PATENTOWY  
PRL**

# **OPIS PATENTOWY 87818**

**Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_**

**Zgłoszono:** 29.01.74 (P. 16842C)

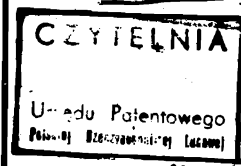
**Pierwszeństwo:** \_\_\_\_\_

**Zgłoszenie ogłoszono:** 02.12.74

**Opis patentowy opublikowano:** 30.08.1979

**Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 407/14**

**MKP C07d 21/00**



**Twórcy wynalazku:** Halina Bojarska-Dahlig, Wawrzyniec Chojnowski, Tadeusz Głąbski  
Irena Dziegielewska, Zdzisław Szyпка

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

## **Sposób otrzymywania alkilodwukarboksylanów alifatycznych cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A**

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania alkilodwukarboksylanów alifatycznych cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Alk oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, natomiast n oznacza liczbę 1–10. Są to związki nowe.

Jak wiadomo cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A który jest bardzo cennym antybiotykiem, może być używany jedynie w formie do stosowania doustnego. Odczuwa się jednakże potrzebę stosowania tego antybiotyku również w innych formach farmaceutycznych.

W celu zwiększenia stosowania tego antybiotyku podjęto prace nad opracowaniem nowych jego pochodnych, zwłaszcza nad nowymi estrami. Estry cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A powstają przez estryfikację grupy hydroksylowej dezozaminyli. Opracowano różne estry cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwasami jednokarboksylowymi, z kwasami dwukarboksylowymi, w których obie grupy karboksylowe są zestryfikowane resztami cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, a także kwaśne estry cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest sposób wytwarzania alkilodwukarboksylanów alifatycznych cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, w których w alifatycznym kwasie dwukarboksylowym jedna grupa karboksylowa została zestryfikowana za pomocą cząsteczki omawianego wyżej antybiotyku, druga zaś za pomocą alkoholu alifatycznego.

Otrzymane alkilodwukarboksylany alifatyczne cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, substancje bezbarwne, drobnokrystaliczne, pozbawione gorzkiego smaku charakterystycznego dla erytromycyny A, posiadają wysoką aktywność przeciwbakteryjną macierzystego 11,12-węglanu erytromycyny A. Potwierdzają to oznaczenia mocy wykonane po hydrolizie metodą płytkowo-cylinderkową, przy użyciu szczepu testowego *Bacillus pumilus* NTCC 8241. Wyniki niektórych oznaczeń podano w poniższej tabeli.

Moc w j/mg dla substancji bezwodnej

| Z w i ą z e k                                                 | obliczona przy założeniu mocy 2100 j/mg<br>dla cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A | oznaczona |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Metylobursztynian cyklicznego<br>11,12-węglanu erytromycyny A | 1830                                                                                    | 2100      |
| Etylobursztynian cyklicznego<br>11,12-węglanu erytromycyny A  | 1800                                                                                    | 1800      |
| Etylosebacynian cyklicznego<br>11,12-węglanu erytromycyny A   | 1640                                                                                    | 1570      |

Według wynalazku alkilodwukarboksylany alifatyczne cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A otrzymuje się bądź w drodze reakcji cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z chlorkiem kwaśnego estru alkilowego alifatycznego kwasu dwukarboksylowego, w rozpuszczalniku organicznym, w obecności środka wiążącego HCl, korzystnie  $\text{NaHCO}_3$ , w temperaturze  $-20$  —  $+50^\circ\text{C}$ , bądź w drodze reakcji cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z odpowiednim bezwodnikiem mieszanym, korzystnie wytworzonym uprzednio w środowisku reakcji z kwaśnego estru alkilowego alifatycznego kwasu dwukarboksylowego i z estrów kwasu chloromrówkowego, w obecności środka wiążącego HCl, w temperaturze  $-20$  —  $-50^\circ\text{C}$ , bądź w drodze reakcji cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A z kwaśnym estrem alkilowym alifatycznego kwasu dwukarboksylowego w podwyższonej temperaturze.

Otrzymany produkt izoluje się i oczyszcza w znany sposób. Jako środek wiążący HCl stosuje się obojętne lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, względnie aminy trzeciorzędowe.

Poniżej podano przykłady ilustrujące sposób otrzymywania alkilodwukarboksylanów alifatycznych cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A.

**Przykład I.** Do roztworu 3,8 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w acetonie w temperaturze pokojowej dodano 3 g  $\text{NaHCO}_3$  i roztwór 1,84 g chlorku kwaśnego estru etylowego kwasu bursztynowego w acetonie. Mieszano przez 3 godziny, po czym po odsączeniu soli nieorganicznych wytrącono produkt wodą. W wyniku krystalizacji mieszaniny n-heptanu z acetonem otrzymano, po wysuszeniu produktu pod zmniejszonym ciśnieniem, etylobursztynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, o temperaturze topnienia  $166$ – $169^\circ\text{C}$  przy zawartości wody wynoszącej 0,4%.

**Przykład II.** Do roztworu 1,17 g kwaśnego estru etylowego kwasu bursztynowego w acetonie dodano roztwór 0,80 g trójetyloaminy w acetonie, następnie zaś w temperaturze  $0^\circ\text{C}$  do otrzymanego roztworu dodano roztwór 0,88 g chloromrówczanu etylu w acetonie. Całość mieszano w temperaturze  $0$ – $5^\circ\text{C}$  przez 45 minut, po czym odsączono osad chlorowodorku trójetyloaminy, a przesącz wkroplono w ciągu 15 minut przy mieszaniu do roztworu 4,15 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w acetonie. Całość mieszano jeszcze przez 3 godziny w temperaturze pokojowej i pozostawiono na 15 minut. Po zatężeniu roztworu poreakcyjnego wytrącono produkt wodą z bardzo niewielką ilością  $\text{NaHCO}_3$  (końcowe pH = 7–8). Surowy etylobursztynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A oczyszczano analogicznie jak w przykładzie I.

**Przykład III.** Do roztworu 3,8 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny w acetonie w temperaturze pokojowej dodano 2 g  $\text{NaHCO}_3$  i roztwór 0,9 g chlorku kwaśnego estru metylowego kwasu bursztynowego w acetonie. Mieszano jeszcze przez 5 godzin, po czym po odsączeniu soli nieorganicznych wytrącono wodą metylobursztynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A. Po rozpuszczeniu w acetonie i ponownym wytrąceniu wodą jego temperatura topnienia wynosiła  $103$ – $112^\circ\text{C}$ .

**Przykład IV.** Do roztworu 3,8 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w chlorku etylenu dodano 0,79 g kwaśnego estru metylowego kwasu bursztynowego, po czym ogrzewano do wrzenia przez 22 godziny. Roztwór poreakcyjny odparowano do sucha, a pozostałość rozpuszczono w acetonie i wytrącono eterem naftowym produkt, z którego metodą chromatografii na żelu krzemionkowym wydzielono metylobursztynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o właściwościach analogicznych jak w przykładzie III.

**Przykład V.** Do roztworu 3,8 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w acetonie dodano 2 g  $\text{NaHCO}_3$  i w temperaturze  $-10^\circ\text{C}$  roztwór 1,5 g chlorku kwaśnego estru etylowego kwasu sebacynowego w acetonie. Mieszano jeszcze przez 6 godzin w tej temperaturze. Po odsączeniu soli nieorganicznych wytrącono

wodą etylosebacynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A, który oczyszczano przez krystalizację z mieszaniny n-heptanu z acetonem, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 66–73°C.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania alkildwukarboksylanów alifatycznych cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym Alk — oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, a n oznacza liczbę 1–10, z n a m i e n n y t y m, że cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A poddaje się reakcji albo z chlorkiem kwaśnego estru alkilowego alifatycznego kwasu dwukarboksylowego, w rozpuszczalniku organicznym, w obecności środka wiążącego HCl, w temperaturze  $-20 - +50^{\circ}\text{C}$ , albo z odpowiednim bezwodnikiem mieszanym, korzystnie wytwarzanym uprzednio w środowisku reakcji, z kwaśnego estru alkilowego alifatycznego kwasu dwukarboksylowego i z estru alkilowego kwasu chloromrówkowego w obecności środka wiążącego HCl, w temperaturze  $-20 - +50^{\circ}\text{C}$ , albo z kwaśnym estrem alkilowym alifatycznego kwasu dwukarboksylowego w podwyższonej temperaturze, po czym otrzymany produkt izoluje się i oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako środek wiążący chlorowodór stosuje się obojętne lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub ziem alkalicznych, względnie aminy trzeciorzędowe.

