

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69034

Patent dodatkowy
do patentu _____

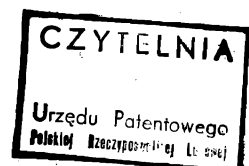
Zgłoszono: 02.08.1968 (P. 128 457)

Pierwszeństwo: 03.08.1967 Jugosławia

Opublikowano: 18.04.1974

Kl. 12q,24

MPK C07d 21/00



Współtwórcy wynalazku: Zrinka Tamburasev, Gabrijela Vazdar,
Slobodan Djokić

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych erytromycyloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych 9-amino-3-0-kladinozylo-5-0-dezoksyaminylo - 6,11,12-trójhdroksy-2,4,6,8,10,12 - heksametylopentadekan-13-olidu (erytromycyloaminy).

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

Stwierdzono, że można łatwo otrzymać jedno- i dwuacetylowe pochodne erytromycyny, jeżeli acylowaniu podda się erytromycyloaminę o wzorze przedstawionym na rysunku, ponieważ posiada ona jeszcze jedną grupę dającą się zacylować (aminową).

Sposobem według wynalazku jedno- i dwuacetylowe pochodne wytwarza się w wyniku reakcji erytromycyloaminy z chlorkami kwasowymi alifatycznych lub aromatycznych 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

2

którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy jak metylowy, etylowy, a n oznacza liczbę 1—3, w obecności soli metalu alkalicznego, na przykład wodorowęglanu sodowego. Jeżeli acylowanie prowadzi się w obojętnym, bezwodnym rozpuszczalniku, jak na przykład w acetonie, stosując równoważnikową ilość lub z małym nadmiarem środka acylującego w obecności soli metalu alkalicznego, w temperaturze pokojowej, to otrzymuje się wówczas wyłącznie pochodne jednoacylowe. Przy zastosowaniu małego nadmiaru ponad 2. równoważniki środka acylującego w obecności podwójnej ilości soli metalu alkalicznego w tym samym obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze podwyższonej otrzymuje się pochodne dwuacylowe.

Aktywność antybiotyczną otrzymanych pochodnych jedno- i dwuacylowych, oznaczoną na *Bacillus subtilis* i *Bacillus mycoides* podano w tablicy 1.

Tablica 1

Reszta acylowa, którą podstawiono erytromycyloaminę	Aktywność antybiotyczna jednoustki/mg
jednopropionian	300—350
jednopalmitynian	śladowa
jednostearynian	śladowa
jednobenzoestan	śladowa

c.d. t blicy 1

Reszta acylowa, którą podstawiono erytromycyloaminę	Aktywność antybiotyczna jednostki/mg
jednomonometylobursztynian	400—450
jednomonoetylobursztynian	250—300
jednomonometyloadypinian	400—450
jednomonoetyloadypinian	350—400
dwupropionian	200—250
dwupalmitynian	śladowa
dwustearynian	śladowa
dwubenzoesan	śladowa
dwumonometylobursztynian	450—500
dwumonoetylobursztynian	200—250
dwumonometyloadypinian	400—450
dwumonoetyloadypinian	200—250

Wyniki badań dowodzą, że w celu utworzenia strefy inhibitowania wobec pewnych mikroorganizmów potrzebne są znacznie niższe ilości jednostek jednomonometylobursztynianu lub dwumo-

nometylobursztynianu erytromycyloaminy w porównaniu z erytromycyną lub erytromycyloaminą, z czego wynika, że te acylowe pochodne erytromycyloaminy wskazują wobec takich mikroorganizmów wyższą czynność biologiczną. W tablicy 2 podano zestawienie ilości jednostek odpowiednich związków, liczonych w odniesieniu do 1 m pożywki, potrzebnych do osiągnięcia zakresu inhibitowania określonych mikroorganizmów.

10 Inną zaletą związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest ich trwałość w środowisku kwaśnym, zwłaszcza z zakresie odczynu o wartości pH odpowiadającej sokowi żołądkowemu, posiadająca niezwykle ważne znaczenie przy doustnym podawaniu tych związków. Znana jest okoliczność, że 15 erytromycyna i jej estry bardzo szybko tracą swą aktywność antybiotyczną w środowisku kwaśnym, co podaje Stephens et al. w czasopiśmie J. Am. Pharm. Assoc. Sic. Ed. 48, 1959 na stronie 620. 20 W przeciwieństwie do tego próby dowodzą, że wytworzone sposobem według wynalazku acylowe pochodne erytromycyloaminy wykazują znacznie wyższą trwałość, co wynika z danych zestawionych w tablicy 3.

Tablica 2

Mikroorganizm:	Zakres inhibitowania (jednostka/ml) dla związków:			
	Erytromycyna	Erytromycyloamina	jednomonometylobursztynian erytromycyloaminy	dwumonometylobursztynian erytromycyloaminy
Staphylococcus aureus 245/D	0,025	0,125	0,06	0,06
A. aerogenes 3976	128	64	64	64
Escher. coli K 12	128	64	32	64

Tablica 3

Nazwa związku	Aktywność biologiczna [jednostka/mg] po upływie:			
	0	1 godziny	3 godzin	6 godzin
Erytromycyna	875	0	0	0
Erytromycyloamina	506	440	337	289
Etylobursztynian erytromycyny	690	0	0	0
Jednomonometylobursztynian erytromycyloaminy	383	340	253	212

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Jednopropionian erytromycyloaminy. Roztwór 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy w 100 ml bezwodnego acetonu zadaje się 2,5 g (29,7 mola) wodorowęglanu sodowego. Do zawiesiny tej dodaje się po kropli roztwór 0,798 g (8,64 mola) chlorku propionylu w 25 ml bezwodnego acetonu, w ciągu 1 godziny. Następnie miesza się przez dalszą godzinę, po czym mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz zadaje roztworem 2,5 g wodorowęglanu sodowego w 130 ml wody. Następnie roztwór ekstrahuje się eterem, 1 raz, 100 ml i 2 razy po 50 ml eteru. Ekstrakty

eterowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i eter odparowuje w próżni do sucha. Produkt dla analizy przekrystalizowuje się z acetonu z dodatkiem wody. Wydajność 4,10 g (76,2%). Temperatura topnienia 122—126°C.

Analiza dla $C_{40}H_{74}N_2O_{13}$

Obliczono: C 60,74% H 9,43% N 3,54%

Znaleziono: C 60,92% H 9,59% N 3,21%

60 Przykład II. Jednopalmitynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,0 g (7,28 mola) chlorku palmitoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 4,78 g (72,3%) jednopalmitynianu, o temperaturze topnienia 62—67°C.

Analiza dla $C_{55}H_{100}N_2O_{13}$

Obliczono: C 65,39% H 10,36% N 2,87%
Znaleziono: C 65,57% H 10,42% N 2,68%

Przykład III. Jednostearynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,5 g (8,26 mola) chlorku stearoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,81 g (70,6%) jednostearynianu, o temperaturze topnienia 63—66°C.

Analiza dla $C_{55}H_{104}N_2O_{13}$

Obliczono: C 65,96% H 10,47% N 2,80%
Znaleziono: C 65,68% H 10,77% N 2,64%

Przykład IV. Jednobenzoesan erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 1,26 g (8,64 mola) chlorku benzoilu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 4,26 g (74%) jednobenzoesanu, o temperaturze topnienia 180—187°C.

Analiza dla $C_{44}H_{74}N_2O_{12}$

Obliczono: C 62,98% H 8,88% N 3,33%
Znaleziono: C 62,69% H 8,56% N 3,11%

Przykład V. Jednomonometylobursztynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 1,024 g (6,8 mola) chlorku monobursztynianu metylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 4,52 g (78,5%) jednomonometylobursztynianu, o temperaturze topnienia 114—119°C.

Analiza dla $C_{45}H_{76}N_2O_{15}$

Obliczono: C 59,40% H 9,02% N 3,33%
Znaleziono: C 59,63% H 8,77% N 3,28%

Przykład VI. Jednomonoetylobursztynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 1,118 g (6,9 mola) chlorku monobursztynianu etylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,8 g (81,7%) jednomonoetylobursztynianu o temperaturze topnienia 103—105°C.

Analiza dla $C_{43}H_{78}N_2O_{15}$

Obliczono: C 59,83% H 9,11% N 3,04%
Znaleziono: C 59,61% H 9,28% N 3,51%

Przykład VII. Jednomonometyloadypinian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 1,215 g (6,8 mola) chlorku monoadypinianu metylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie I otrzymuje się 4,75 g (79,6%) jednomonometyloadypinianu o temperaturze topnienia 102—105°C.

Analiza dla $C_{44}H_{80}N_2O_{15}$

Obliczono: C 60,25% H 9,19% N 3,19%
Znaleziono: C 59,97% H 8,84% N 2,96%

Przykład VIII. Jednomonoetyloadypinian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 1,31 g (6,8 mola) chlorku monoadypinianu etylu i 2,5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie I otrzymuje się 4,70 g (76,8%) jednomonoetyloadypinianu o temperaturze topnienia 91—95°C.

Analiza dla $C_{45}H_{82}N_2O_{15}$

Obliczono: C 60,65% H 9,28% N 3,14%
Znaleziono: C 60,54% H 9,20% N 2,98%

Przykład IX. Dwupropionian erytromycyloaminy. Roztwór 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy w 100 ml bezwodnego acetonu zadaje się 5 g (59,4 mola) wodorowęglanu sodowego. Do zawiesiny

tej dodaje się po kropli w ciągu 1 godziny roztwór 1,596 g (17,29 mola) chlorku propionylu w 50 ml bezwodnego acetonu, po czym miesza w ciągu dalszych 8 godzin utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej przesącza się, przesącz zadaje 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 krystalizuje się z acetonu z dodatkiem wody. Wydajność 4,38 g (76,1%), temperatura topnienia 104—195°C.

Analiza dla $C_{48}H_{76}N_2O_{14}$

Obliczono: C 60,96% H 9,28% N 3,31%
Znaleziono: C 60,72% H 9,36% N 3,01%

Przykład X. Dwupalmitynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 4,5 g (16,38 mola) chlorku palmitoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 6,13 g (74%) dwupalmitynianu, o temperaturze topnienia 65—67°C.

Analiza dla $C_{68}H_{130}N_2O_{14}$

Obliczono: C 68,39% H 10,81% N 2,31%
Znaleziono: C 68,57% H 10,73% N 2,54%

Przykład XI. Dwustearynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 5 g (16,52 mola) chlorku stearoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 6,54 g (75,8%) dwustearynianu, o temperaturze topnienia 61—63°C.

Analiza dla $C_{73}H_{138}N_2O_{14}$

Obliczono: C 69,15% H 10,97% N 2,21%
Znaleziono: C 69,47% H 10,71% N 2,44%

Przykład XII. Dwubenzoesan erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,52 g (17,28 mola) chlorku benzoilu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 4,8 g (74%) dwubenzoesanu, o temperaturze topnienia 192—195°C.

Analiza dla $C_{51}H_{78}N_2O_{14}$

Obliczono: C 64,95% H 8,33% N 2,97%
Znaleziono: C 64,45% H 8,67% N 2,69%

Przykład XIII. Dwumonoetylobursztynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,4 g (16,1 mola) chlorku monobursztynianu metylu i 5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,0 g (76,4%) dwumonoetylobursztynianu, o temperaturze topnienia 95—101°C.

Analiza dla $C_{47}H_{82}N_2O_{18}$

Obliczono: C 58,60% H 8,58% N 2,90%
Znaleziono: C 58,65% H 8,50% N 3,17%

Przykład XIV. Dwumonoetylobursztynian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,649 g (16,1 mola) chlorku monobursztynianu etylu i 5 g wodorowęglanu sodowego, sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,20 g (77,2%) dwumonoetylobursztynianu, o temperaturze topnienia 160—162°C.

Analiza dla $C_{49}H_{86}N_2O_{18}$

Obliczono: C 59,37% H 8,75% N 2,82%
Znaleziono: C 59,81% H 8,69% N 3,31%

Przykład XV. Dwumonoetyloadypinian ery-

tromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 2,87 g (16,1 mola) chlorku monoadypinianu metylu i 5 g wodorowęglanu sodowego sposobem opisanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,25 g (75,6%) dwumonoetyloadypinianu o temperaturze topnienia 88—90°C.

Analiza dla $C_{51}H_{90}N_2O_{18}$

Obliczono: C 60,09% H 8,80% N 2,75%

Znaleziono: C 59,97% H 8,84% N 2,96%

Przykład XVI. Dwumonoetyloadypinian erytromycyloaminy. Z 5 g (6,8 mola) erytromycyloaminy, 3,102 g (16,1 mola) chlorku monoadypinianu etylu i 5 g wodorowęglanu sodowego sposobem podanym w przykładzie IX otrzymuje się 5,65 g (78,8%) dwumonoetyloadypinianu, o temperaturze topnienia 69—71°C.

Analiza dla $C_{53}H_{94}N_2O_{18}$

Obliczono: C 60,78% H 9,05% N 2,68%

Znaleziono: C 60,60% H 9,35% N 2,86%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych acylowych erytromycyloaminy, **znamienny tym**, że erytromycyloaminę acyluje się chlorkiem alifatycznego lub aromatycznego kwasu jednokarboksylo-

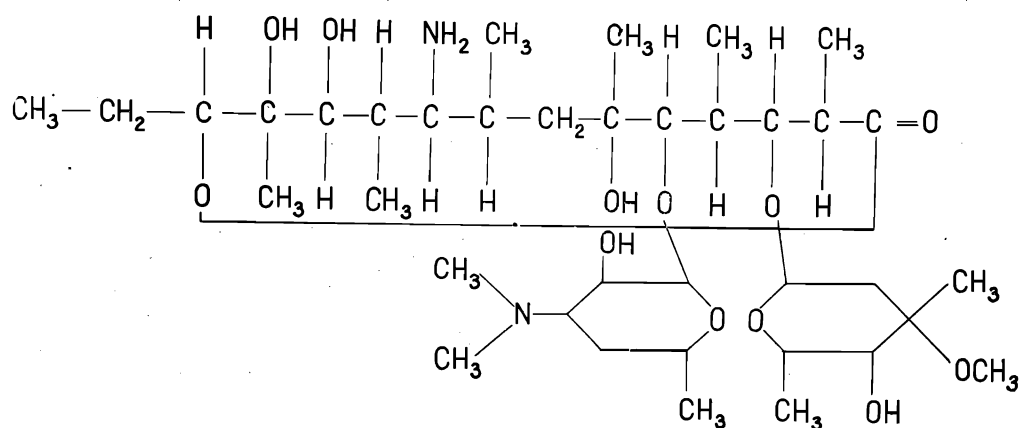
wego o wzorze $RCOCl$, w którym R oznacza rodnik alkilowy zawierający 2—17 atomów węgla lub rodnik fenylowy, albo chlorkiem monoestru kwasu dwukarboksylowego o wzorze $ClOC(CH_2)_nCOOR'$, w którym R' oznacza niższy rodnik alkilowy, zwłaszcza rodnik metylowy lub etylowy, a n oznacza liczbę 1—3, w obecności soli metalu alkalicznego w środowisku nieaktywnego rozpuszczalnika organicznego.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że monoacylową pochodną erytromycyloaminy 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 erytromycyloaminy 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