

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

97877

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15.09.75 (P. 183336)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.76

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1978

MKP C12d 9/14
C07d 9/00

Int. Cl.² C12D 9/14
C07D 313/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Tadeusz Głąbski, Halina Bojarska-Dahlig, Wojciech Sławiński,
Andrzej Schaeffer, Aniela Sipak-Krzysiak, Zdzisław Szyпка

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

Sposób otrzymywania nowego cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A, którego wzór strukturalny przedstawiony jest na rysunku.

Cykliczny 11,12-węglan dwuhydroerytromycyny A jest związkiem nowym, nie opisanym dotychczas w literaturze. Jest to bezbarwna substancja krystaliczna o aktywności przeciwbakteryjnej tego samego rzędu, co erytromycyna, kilkakrotnie przewyższającej aktywność dwuhydroerytromycyny A.

Obecność w cząsteczce cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A grupy dwumetyloaminowej i drugorzędowych grup hydroksylowych (tak jak w większości biologicznie aktywnych pochodnych erytromycyny) stwarza możliwość chemicznych modyfikacji przez otrzymywanie np. soli, estrów. Sole cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A mają lepszą rozpuszczalność w wodzie, niż macierzysta substancja. Niektóre z nich np. kwaśne lub obojętne maleiniany czy fumarany, dają łatwo 5% roztwory wodne, co pozwala na ewentualne podawanie leku w postaci iniekcji.

Stwierdzono, że cykliczny 11,12-węglan dwuhydroerytromycyny A wchłania się u zwierząt przy podaniu doustnym, pojawiając się zarówno w krwi, jak i w tkankach.

Minimalne stężenie hamujące (MIC) dla *Staphylococcus aureus* 209 P wynosi dla cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A 0,19 µg/ml w porównaniu z wartością 3,12 µg/ml dla samej dwuhydroerytromycyny A, co wskazuje na wyraźny wzrost aktywności pochodnej węglanowej.

Według wynalazku cykliczny 11,12-węglan dwuhydroerytromycyny A otrzymuje się przez redukcję cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A borowodorkiem sodowym w rozpuszczalniku organicznym bezwodnym lub z dodatkiem wody, korzystnie w niższym alkanolu, w temperaturze od około -20°C do temperatury pokojowej, lub przez reakcję dwuhydroerytromycyny A z węglanem etylenu w rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen i jego homologi alkilowe lub octan etylu, w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej wobec katalizatorów, takich jak obojętne lub kwaśne węglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, lub aminy trzeciorzędowe. Gdy jako rozpuszczalnik jest użyty nadmiar węglanu etylenu w stanie stopionym, dodatek katalizatora nie jest konieczny.

Przykład I. Do roztworu 6,0 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w 96% etanolu w temperaturze 10°C przy mieszaniu dodano na raz roztwór 3,0 g borowodorku sodowego w 96% etanolu. Całość mieszano jeszcze przez 6 godzin, po czym przez mieszaninę reakcyjną przepuszczono gazowy dwutlenek węgla. Odsączono wydzielony osad, a przesącz odparowano do sucha. Pozostałość zawieszono w chloroformie i przemywano kilkakrotnie 10% wodnym roztworem NaHCO_3 , a następnie wodą. Chloroform następnie oddestylowano, a suchą pozostałość przekrystalizowano z rozcieńczonego etanolu. Otrzymano 4,0 g (wydajność 66%) cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A o temperaturze topnienia 131–135°C.

Przykład II. Do roztworu 6,0 g cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny A w metanolu bezwodnym w temperaturze -15°C przy mieszaniu dodano w ciągu 3 godzin porcjami 3,0 g stałego borowodorku sodowego. Całość mieszano jeszcze przez 1 godzinę w tej temperaturze, a następnie przez 15 godzin w temperaturze 4°C. Przez roztwór poreakcyjny przepuszczono gazowy dwutlenek węgla. Po oddzieleniu osadu przesącz odparowano do sucha, a pozostałość oczyszczono dalej jak w przykładzie I, uzyskując produkt o właściwościach analogicznych jak w przykładzie I.

Przykład III. Do roztworu 5,0 g dwuhydroerytromycyny A w benzenie dodano 5,0 g węglanu etylenu i 0,5 g K_2CO_3 , po czym ogrzewano do wrzenia przez 7 godzin. Do mieszaniny poreakcyjnej dodano wodę i całość wytrząsano. Po oddzieleniu fazy wodnej fazę benzenową przemywano wodą. Benzenowy roztwór odparowano do sucha, a pozostałość przekrystalizowano z rozcieńczonego etanolu. Otrzymano 2,6 g (wydajność 50%) cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A o właściwościach jak w przykładzie I.

Przykład IV. Do roztworu 5,0 g dwuhydroerytromycyny A w octanie etylu dodano 5,0 g węglanu etylenu i 1,0 g K_2CO_3 , po czym ogrzewano do wrzenia w ciągu 12 godzin. Następnie odsączono sole nieorganiczne, a pozostałość przekrystalizowano z rozcieńczonego etanolu, uzyskując produkt o właściwościach jak w przykładzie I.

Przykład V. W 5,0 g stopionego węglanu etylenu rozpuszczono przy mieszaniu 1,0 g dwuhydroerytromycyny A. Otrzymany roztwór mieszano przez 5 godzin, utrzymując temperaturę 70°C. Po ochłodzeniu całość rozpuszczono w wodzie i kilkakrotnie ekstrahowano eterem etylowym. Z połączonych ekstraktów w wyniku odparowania rozpuszczalnika otrzymano oleistą pozostałość, którą następnie wymieszano z wodą. Wypadł osad, który odsączono, przemyto wodą, a następnie przekrystalizowano z rozcieńczonego etanolu, uzyskując produkt o właściwościach jak w przykładzie I.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowego cyklicznego 11,12-węglanu dwuhydroerytromycyny A o wzorze przedstawionym na rysunku, z n a m i e n n y t y m, że cykliczny 11,12-węglan erytromycyny A redukuje się borowodorkiem sodowym w rozpuszczalniku organicznym bezwodnym lub z dodatkiem wody w temperaturze od -20°C do temperatury pokojowej, albo dwuhydroerytromycyny A poddaje się reakcji z węglanem etylenu w rozpuszczalniku organicznym, takim jak benzen i jego homologi alkilowe lub octan etylu, w obecności katalizatorów w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej, lub bez rozpuszczalnika.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w temperaturze od około -20°C do temperatury pokojowej.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że redukcję prowadzi się w środowisku niższego alkanolu, ewentualnie z dodatkiem wody.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że dwuhydroerytromycynę A poddaje się reakcji z węglanem etylenu w środowisku rozpuszczalnika bezwodnego.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję dwuhydroerytromycyny A z węglanem etylenu prowadzi się w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako katalizator stosuje się obojętny lub kwaśny węglan metalu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych lub aminę trzeciorzędową.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję dwuhydroerytromycyny A z węglanem etylenu prowadzi się w nadmiarze stopionego węglanu etylenu.

