



C (45) Patentti ja rekisteri-
Patentti- ja rekisteri- 12.12.1983

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 H 17/08

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansöknung	844699
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	29.11.84
(23) Alkuperä - Giltighetsdag	29.11.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.06.85
(44) Nähtävöskäpanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.88
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	02.12.83
Japani-Japan(JP) 228219/83 Toteennäytetty-Styrkt	

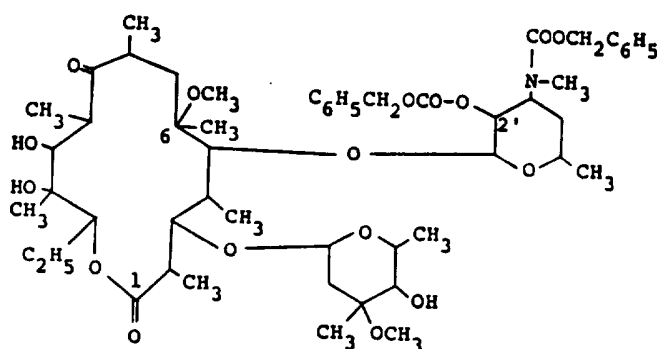
- (71) Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., 24-1, Takata-3-chome, Toshima-ku,
Tokyo, Japani-Japan(JP)
- (72) Shigeo Morimoto, Saitama-ken, Takashi Adachi, Kuki-shi,
Yoko Takahashi, Ageo-shi, Yoshiaki Watanabe, Kodaira-shi,
Kaoru Sota, Tokorozawa-shi, Yasuo Kikugawa, Kasado-shi, Japani-Japan(JP)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä 6-O-metyyli-2'-O,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyyli-
erytromysiini A:n valmistamiseksi - Förfarande för framställning av
6-O-metyl-2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A

(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on 6-O-metyyli-2'-O,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A:n valmistaminen, jolloin metyloidaan 2'-O,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A metylointiaineella kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa poolisessa, aprotisessa liuotuksessa.

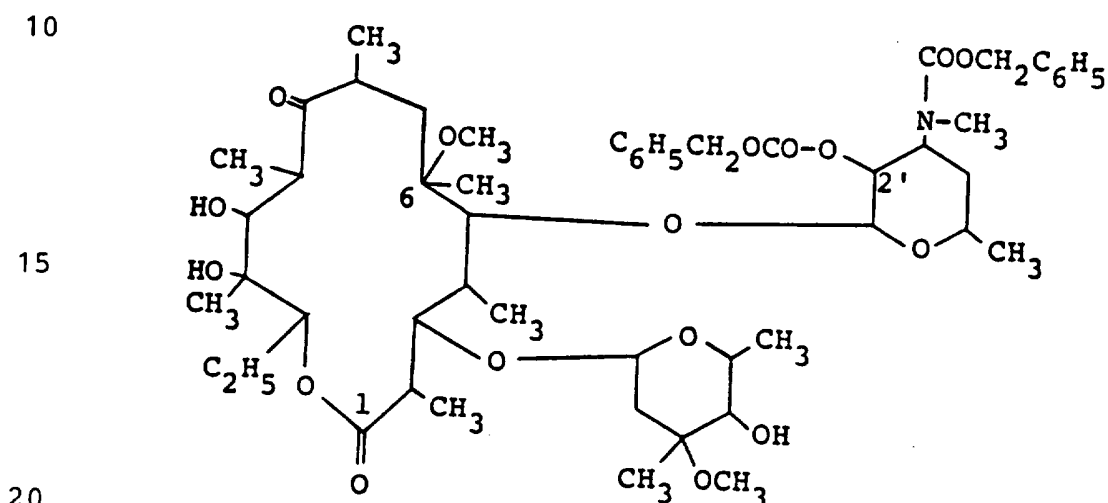
(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av 6-O-metyl-2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A, varvid 2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A metyleras med ett metyleringsmedel i närvaro av kaliumhydroxid eller natriumhydroxid i ett polärt, aprotiskt lösningsmedel.



Menetelmä 6-O-metyyli-2'-O,N-bis(bentsyylioksykarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A:n valmistamiseksi

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee menetelmää 6-O-metyylierytromysiini A:n välituotteen valmistamiseksi. Erityisesti keksintö koskee menetelmää 6-O-metyyli-2'-O,N-bis(bentsyylioksykarbonyyli)-N-demetyyli-erytromysiini A:n valmistamiseksi, joka on kaavaa



6-O-metyylierytromysiini A:n bakteerien vastainen aktiivisuus in vitro on paljon suurempi kuin erytromysiini A:n ja se voidaan saada metyloimalla erytromysiini A:n erytronolidiosan 6-asemassa oleva hydroksiryhmä.

Erytromysiini A:n molekyylissä on kuitenkin viisi hydroksiryhmää ja on vaikeaa metyloida yhdisteen määrätty hydroksiryhmä. Erityisen vaikeaa on metyloida 6-asemassa oleva hydroksiryhmä, koska tämä hydroksiryhmä on tertiaarinen.

Lisäksi erytromysiini A saattaa muuttua, koska se on pysymätön sekä happamissa että emäksissä olosuhteissa. Niinpä hydroksiryhmän metylointi onkin suoritettava kutakuinkin neutraaleissa olosuhteissa. Yllä kuvatuista monista rajoituksista johtuen on 6-O-metyylierytromysiini A:n valmistaminen ollut hankalaa.

Menetelmä 6-O-metyylierytromysiini A:n valmistamiseksi on raportoitu US-patentissa nro 4 331 803. Tässä menetelmässä käytetään alkalimetallihydridiä (esim. litiumhydridiä, kaliumhydridiä, natriumhydridiä ja vastaavia),
5 alkalimetalliamidia (esim. litiumamidia, natriumamidia ja vastaavia), butyyllilitiumia, litiumdi-isopropyyliamidia ja vastaavia. Siten tässä menetelmässä on toimittava vedetömissä reaktio-olosuhteissa ja käytettävä hankalaa reaktiomenettelyä ja reaktion edetessä ilmenee sivureaktioita.
10 Tämän menetelmän toistettavuus kohdeyhdisteen saannon ja puhtauden osalta on myös ongelmallista. Yllä sanotun valossa tämä menetelmä ei sovellu massatuotantoon.

Perusteellisiin tutkimuksiin nojautuen ovat ko. keksijät onnistuneet metyloimaan helposti erytromysiini A-johdannaisten 6-asemassa oleva tertiaarinen hydroksiryhmä
15 käyttämällä kaliumhydroksidia tai natriumhydroksidia sekä havainneet, että tämä menetelmä poistaa yllä kuvatut tekniikan tason haitat ja muodostaa siten käsiteltävänä olevan keksinnön.

20 Käsiteltävänä olevan keksinnön mukaisesti tarjotaan menetelmä 6-O-metyyli-2'-O,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A:n valmistamiseksi (jota seuraavassa kutsutaan nimellä yhdiste II), tunnettu siitä, että metyloidaan 2'-O,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A (jota seuraavassa kutsutaan nimellä yhdiste I ja joka voidaan syntetisoida menetelmän E.H. Flynn et al., Journal of the American Chemical Society, 77, s. 3104 (1955) mukaan) metylointiaineella kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa poolisessa, aproottisessa liuottimessa.
30

Käsiteltävänä olevassa keksinnössä kaliumhydroksidia ja natriumhydroksidia käytetään kaupallisesti saatavissa olevana jauheena tai pelletteina tai 9-12 normaalisena vesiliuoksena. Tätä emästä lisätään yhtenä tai useampana annoksena 0,9-1,3 mooliekvivalenttia yhdisteestä I laskettuna. Metylointiaine on lisättävä reaktioliuokseen ennen emäksen lisäämistä.
35

Poolisena, aproottisena liuottimena on dimetyylisulfoksidi yksinään tai dimetyylisulfoksidin ja muiden orgaanisten liuottimien seos.

Orgaanisina, dimetyylisulfoksidiin sekoittuvina liuottimina käytetään reaktioreagenssin suhteen inerttejä liuottimia kuten dimetoksimetaania, 1,2-dimetoksietaania, tetrahydrofuraania, dioksaania, etyyliasetaattia, butyyliasetaattia, asetonia, metyylietyyliketonia, asetonitriiliä, dikloorimetaania, 1,2-dikloorietaania, N,N-dimetyyliformamidia, tetrametyleenisulfoksidia, heksametyylifosforitriamidia tai niiden seosta. Suositeltavimmat reaktioliuottimet ovat dimetyylisulfoksidi yksinään tai dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetyylietaanin seos suhteessa 1:1...1:2.

Metylointiaineena käytetään metyylihalogenideja kuten metyylijodidia, metyylibromidia, metyylikloridia ja vastaavia, dimetyylisulfaattia, metyyli-p-tolueenisulfonaattia, metyyli-metaanisulfonaattia ja vastaavia. Suositeltavin metylointiaine on metyylijodidi.

Joskin yhdisteestä I laskettuna voidaan käyttää 1-8 mooliekvivalenttia metylointiainetta, sen tavallisesti riittävä määrä on 1-3 mooliekvivalenttia. On välttämätöntä lisätä metylointiaine reaktioliuokseen ennen emästä.

Käsiteltävänä olevan keksinnön menetelmä voidaan toteuttaa seuraavasti.

Yhdiste I ja metylointi liuotetaan yllä mainittuun pooliseen, aproottiseen liuottimeen, emäs lisätään jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen ja reaktio jatkuu sekoitettaessa 2-5 tuntia 0°C:sta huoleenlämpötilaan. Reaktion edistymistä voidaan tarkkailla ohutkerroskromatografioimalla silikageelillä tai suurinopeuksisella nestekromatografialla.

Käytettäessä poolisena, aproottisena liuottimena dimetyylisulfoksidia on suositeltavaa käyttää 1 - 1,2 moolia metyylijodidia ja 1 - 1,1 moolia kaliumhydroksidia moolia kohti yhdistettä I. Käytettäessä dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta (1:1) on toivottavaa käyttää 1,0 - 4,0 moolia

metyylijodidia ja 0,9 - 1,2 moolia kaliumhydroksidia moolia kohti yhdistettä I.

Metyloinnin päätyttyä

- (1) reaktioseos kaadetaan veteen, jonka määrä on
5 5...10-kertaa suurempi kuin liuoksen määrä, ja muodostunut sakka eristetään suodattamalla, tai

- (2) reaktioliuokseen lisätään amiinia (esim. trimetyyliamiinia, trietyyliamiinia, dimetyyliamiinia, morfoliinia, ammoniakkaa ja vastaavaa) metylointiaineen ylimäärän muuttamiseksi kvartaarisuolakseen. Seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla tai vastaavilla ja saadaan epäpuhtas yhdiste II.

- Tämän jälkeen epäpuhtas yhdiste II liuotetaan dikloorimetaaniin, liuos kromatografoidaan silikageelipylväässä
15 (eluenttina dikloorimetaani) ja yhdistettä II sisältävät fraktiot otetaan talteen. Näistä fraktioista yhdiste II voidaan ottaa talteen huomattavan puhtaassa muodossa. Joskin näin saadun yhdisteen II puhtaus on 80-90 %, se voidaan yleensä käyttää lisäpuhdistamatta välituotteena 6-O-metyylierytromysiini
20 A:n valmistuksessa.

- Näin saatu yhdiste II voidaan tarvittaessa puhdistaa kromatografioimalla silikageelipylväässä (eluoiden kloroformin ja metanolin seoksella (100:1)) ja saadaan yhdiste II valkoisena vaahtona, joka sitten kiteytetään uudelleen vedellestään
25 sestä etanolista (veden ja etanolin suhde 2:1) ja saadaan yhdiste II neulasina.

Näin saatu yhdiste II voidaan menestyksellisesti käyttää 6-O-metyylierytromysiini A:n valmistuksessa.

- Tällöin yhdiste II liuotetaan etanoliin, lisätään etikkahapponatriumasetaattipuskuriliuosta (2,5-m, pH 5) ja seosta sekoitetaan palladiummustan tai palladiumhiilen läsnäollessa
30 ympäristölämpötilassa, normaalipaineessa ja vetykehässä siten, että tapahtuu katalyyttinen pelkistyminen, jossa yhdisteen II 2'-O- ja N-asemassa olevat bentsyylioksidikarbonyyliryhmät eliminoiduvat. Tämän jälkeen seokseen lisätään formaldehydin ve-
35

siliuosta jatkamaan katalyyttistä pelkistymistä siten, että yhdiste II N-metyloituu.

Pelkistyksen päätyttyä erotetaan katalyytti suodattamalla, suodos kaadetaan veteen, jonka määrä on 3...10-kertaa suurempi kuin suodoksen määrä, ja seoksen pH säädetään arvoon 10-10,3 alkalivesiliuoksella. Muodostunut sakka eristetään suodattamalla, pestään vedellä, kiteytetään uudelleen etanolistalla ja saadaan 6-O-metyylierytromysiini A.

Kuten yllä mainittiin hydroksiryhmän keksinnön mukainen metylointi voidaan suorittaa miedoissa reaktio-olosuhteissa tarvitsematta käyttää vedettömiä olosuhteita. Reaktio on myös erittäin turvallinen, koska reaktion aikana ei synny vaarallisia haihtuvia kaasuja.

Lisäksi käsiteltävänä olevan keksinnön mukainen reaktio-
menettely on helppo toteuttaa, sivureaktioita ei esiinny juuri lainkaan ja puhdistus käy helposti.

Siten käsiteltävänä olevan keksinnön menetelmä on hyvin käyttökelpoinen 6-O-metyylierytromysiini A:n välituotteen valmistamiseksi teollisesti.

Seuraavat esimerkit ja vertailuesimerkit selventävät käsiteltävänä olevaa keksintöä. Esimerkeissä kuvataan yhdisteen II valmistusta ja vertailuesimerkeissä 6-O-metyylierytromysiini A:n valmistusta yhdisteestä II.

Esimerkki 1

Liuotettiin 98,8 g (0,1 mol) yhdistettä I ja 15 ml metyyliijodidia 1000 ml:aan dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta 1:1 ja lisättiin yhtenä annoksena jäissä jäädyttäen ja sekoittaen 7,26 g (1,1 mooliekvivalenttia) 85 %:ista kaliumhydroksidijauhetta ja sitten seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa.

Reaktioseos kaadettiin sekoittaen 5000 ml:aan vettä ja muodostunut sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä, kuivattiin ja saatiin 102 g epäpuhdasta tuotetta.

Epäpuhtas tuote liuotettiin 100 ml:aan dikloorimetania ja liuos kromatografioitiin silikageelipylväässä (500 g

silikageeli 60:tta pylväskromatografiaan, valmistaja E. Merck Darmstadt, 70-230 meshiä, eluenttina dikloorimetaani). Suoritetttiin ohutkerroskromatografinen analyysi (silikageelivalmislevyjä 60 F₂₅₄ ohutkerroskromatografiaan, valmistaja E. Merck Darmstadt, paksuus 0,25 mm, kehiteliuottimena etyyliasetaatin ja dikloorimetaanin seos (1:2), normaali kammio ilman kammion kyllästämistä) ja fraktiot, joiden R_f-arvo oli 0,42 (lähtöainoksen R_f-arvo oli 0,17), otettiin talteen ja haihdutettiin kuiviin vakuumissa ja saatiin 40,1 g yhdistettä II valkoisena vaahtona.

Liuos, jossa oli 1 g tätä tuotetta 2 ml:ssa kloroformia, kromatografioitiin silikageelipylvässä (200 g silikageeli 60:tta pylväskromatografiaan, valmistaja E. Merck Darmstadt, 70-230 meshiä, pylvään koko halkaisija 30 mm x 570 mm, eluenttina kloroformin ja metanolin seos (100:1). Eluaatit analysoitiin ohutkerroskromatografisesti (silikageelivalmislevyjä 60 F₂₅₄ ohutkerroskromatografiaan, valmistaja E. Merck Darmstadt, paksuus 0,25 mm, kehiteliuottimena kloroformin ja metanolin seos (30:1), normaali kammio ilman kammion kyllästämistä) ja fraktiot, joiden R_f-arvo oli 0,32, otettiin talteen. Liuotin haihdutettiin vakuumissa ja saatiin 0,85 g valkoista vaahtoa muistuttavaa tuotetta.

Kiteyttämällä tuote uudelleen etanolin ja veden seoksesta (2:1) saatiin 0,78 g yhdistettä II neulasina, sp. 105-110°C.

Alkuaineanalyysi C₅₃H₇₉NO₁₇ (molekyyllipaino 1002,17)

Laskettu (%): C 63,52 H 7,95 N 1,40

Saatu (%): C 63,24 H 7,55 N 1,41

IR_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3420, 1745 (sh), 1735 (sh), 1730, 1700 (sh), 1685

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3,00 (3H, s, 6-OCH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ = 50,43 (C-6-OCH₃).

Esimerkki 2

Liuotettiin 120 g (0,122 mol) yhdistettä I ja 20 ml metyylijodidia 800 ml:aan dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta (1:1) ja lisättiin jäissä jäähdyttäen ja sekoittaen 3,76 g (0,47 mooliekvivalenttia) 85 %:ista kaliumhydroksidijauhetta. Kun seosta oli sekoitettu 30 minuuttia lisättiin vielä 3,76 g (0,47 mooliekvivalenttia) kaliumhydroksidijauhetta ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia.

Reaktioluokseen lisättiin tiputtaen 0-10°C:ssa 40 ml trietyyliamiinia, seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja kaadettiin sitten seokseen, jossa oli 3000 ml etyyliasetaattia ja 1000 ml kyllästettyä natriumkloridivesiliuosta. Seosta sekoitettiin ja sitten etyyliasetaattikerros erotettiin.

Etyyliasetaattikerros pestiin kahdesti 1000 ml:lla kylästettyä natriumkloridivesiliuosta, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja saatiin 118 g vaahtoa muistuttavaa tuotetta.

Tämän jälkeen tuotetta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 ja saatiin 47,4 g yhdistettä II.

Esimerkki 3

Liuotettiin 1,98 g (0,002 mol) yhdistettä I ja 0,15 ml metyylijodidia 60 ml:aan dimetyylisulfoksidia, lisättiin 146 mg (1,1 mooliekvivalenttia) 85 %:ista kaliumhydroksidijauhetta ja seosta sekoitettiin viisi tuntia huoneenlämpötilassa.

Tämän jälkeen seosta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 ja saatiin 0,88 g yhdistettä II.

Esimerkki 4

Liuotettiin 60 g (0,06 mol) yhdistettä I ja 15 ml metyylijodidia 600 ml:aan dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta (1:1), lisättiin 6,1 ml (1,2 mooliekvivalenttia) 12-n kaliumhydroksidivesiliuosta ja seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa.

Tämän jälkeen seosta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 ja saatiin 23 g yhdistettä II.

Esimerkki 5

Liuotettiin 6 g (0,006 mol) yhdistettä I ja 0,75 ml metyylijodidia 60 ml:aan dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta (1:1), lisättiin 281 mg (1,1 mooliekvivalenttia) 5 95 %:ista natriumhydroksidijauhetta ja seosta sekoitettiin kaksi tuntia huoneenlämpötilassa.

Tämän jälkeen seosta käsiteltiin samalla tavoin kuin esimerkissä 1 ja saatiin 2,4 g yhdistettä II.

Vertailuesimerkki 1

10 Liuotettiin 20 g yhdistettä II, joka oli osa esimerkissä 1 saadusta tuotteesta, 300 ml:aan etanolia. Tähän liuokseen lisättiin 35 ml vesiliuosta, jossa oli 1,48 ml jääetikkaa, 5,06 g natriumasetaattia ja 1 g palladiummustaa, ja seosta sekoitettiin voimakkaasti seitsemän tuntia ympäristölämpötilassa, 15 normaalipaineessa ja vetykehässä.

Kun oli todettu yhdisteen II häviäminen reaktioliuoksesta analysoimalla ohutkerroskromatografisesti (silikageelivalmislevyjä 60 F₂₅₄ ohutkerroskromatografiaan, valmistaja E. Merck Darmstadt, kehiteliuottimena kloroformin, metanolin 20 ja väkevän ammoniumhydroksidin seos (tilavuussuhteessa 8:2:0,01), reaktioliuokseen lisättiin 20 ml 30 %:ista formaldehydivesiliuosta ja seosta sekoitettiin vielä seitsemän tuntia vetykehässä.

Reaktion päätyttyä poistettiin katalyytti suodattamalla, 25 la, suodos kaadettiin 1500 ml:aan jäävettä ja seoksen pH säädettiin arvoon 10,3 2-n natriumhydroksidiliuoksella. Seosta seisotettiin yli yön ja sitten muodostunut sakka eristettiin suodattamalla ja pestiin perusteellisesti vedellä. Kiteyttämällä sakka uudelleen kahdesti etanolista saatiin 10,3 g 30 6-O-metyylierytromysiini A:ta värittöminä neulasina.

Vertailuesimerkki 2

Liuotettiin 98,8 g (0,1 mol) yhdistettä I ja 15 ml metyylijodidia 500 ml:aan dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaanin seosta (1:1), lisättiin huoneenlämpötilassa sekoit- 35 taen 7,26 g (1,1 mooliekvivalenttia) 85 %:ista kaliumhydroksi-

dijauhetta ja seosta sekoitettiin kolme tuntia huoneenlämpötilassa.

Reaktioseos kaadettiin sekoittaen 2500 ml:aan vettä ja muodostunut sakka eristettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Sakka liuotettiin 250 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos valutettiin lyhyen silikageelipylvään läpi (100 g silikageeliä) ja eluoitiin 300 ml:lla etyyliasetaattia. Eluaatit yhdistettiin, konsentroitiin vakuuissa ja saatiin 100 g valkoista vaahtoa muistuttavaa tuotetta.

10 Liuokseen, jossa tuote oli 1500 ml:ssa etanolia, lisättiin vesiliuos, jossa oli 7,4 ml jääetikkaa, 25,3 g natriumasettaattia, 175 ml vettä ja 15 g 10 %:ista palladium-hiiltä, seosta sekoitettiin voimakkaasti seitsemän tuntia ympäristölämpötilassa, normaalipaineessa ja vetykehässä ja sitten li-
15 sätettiin 100 ml 35 %:ista formaldehydivesiliuosta. Seosta sekoitettiin vetykehässä vielä seitsemän tuntia. Reaktion päätyttyä seosta käsiteltiin samalla tavoin kuin vertailuesimerkissä 1 ja saatiin 16,4 g 6-O-metyylierytromysiini A:ta.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 6-0-metyyli-2'-0,N-bis(bentsyylioksi-
karbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A:n valmistamiseksi,
5 t u n n e t t u siitä, että metyloidaan 2'-0,N-bis(bentsyyli-
oksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A metylointiaineella
kaliumhydroksidin tai natriumhydroksidin läsnäollessa pooli-
sessa, aproottisessa liuotuksessa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
10 n e t t u siitä, että metylointiaine on metyylijodidi, me-
tyylibromidi, metyylikloridi, dimetyylisulfaatti, metyyli-p-
tolueenisulfonaatti tai metyylimetaanisulfonaatti.
3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että metylointiaine on metyylijodidi.
- 15 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että poolinen aproottinen liuotin on dimetyy-
lisulfoksidi yksinään tai dimetyylisulfoksidin ja dimetoksime-
taanin, 1,2-dimetoksietaanin, tetrahydrofuraanin, dioksaanin,
etyyliasetaatin, butyyliasetaatin, asetonin, metyylietyylike-
20 tonin, asetonitriilin, dikloorimetaanin, 1,2-dikloorietaanin,
N,N-dimetyyliformamidin, tetrametyleenisulfoksidin tai heksa-
metyylifosforitriamidin seos.
5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että poolinen, aproottinen liuotin on dime-
25 tyylisulfoksidi tai dimetyylisulfoksidin ja 1,2-dimetoksietaa-
nin seos.
6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että metylointiaineen määrä on 1-8 mooliek-
vivalenttia 2'-0,N-bis(bentsyylioksikarbonyyli)-N-demetyyli-
30 erytromysiini A:sta laskettuna.
7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että kaliumhydroksidin tai natriumhydroksi-
din määrä on 0,9 - 1,3 mooliekvivalenttia 2'-0,N-bis(bentsyy-
lioksikarbonyyli)-N-demetyylierytromysiini A:sta laskettuna.
- 35 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että metylointi suoritetaan 0°C:sta huoneen-
lämpötilaan 2-5 tuntia.

Patentkrav

5 1. Förfarande för framställning av 6-O-metyl-2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man metylerar 2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A med ett metyleringsmedel i närvaro av kaliumhydroxid eller natriumhydroxid i ett polart, aprotiskt lösningmedel.

10 2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att metyleringsmedlet är metyljodid, metylbromid, metylklorid, dimetylsulfat, metyl-p-toluensulfonat eller metylmetansulfonat.

15 3. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att metyleringsmedlet är metyljodid.

20 4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det polara aprotiska lösningsmedlet är enbart dimetylsulfoxid eller en blandning av dimetylsulfoxid med dimetoximetan, 1,2-dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, etylacetat, butylacetat, aceton, metyletylketon, acetonitril, diklormetan, 1,2-dikloretan, N,N-dimetylformamid, tetrametylsulfoxid eller hexametylfosfortriamid.

25 5. Förfarande enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det polara aprotiska lösningsmedlet är dimetylsulfoxid eller en blandning av dimetylsulfoxid och 1,2-dimetoxietan.

30 6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att mängden metyleringsmedel är 1-8 molekvivalenter i förhållande till 2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att mängden kaliumhydroxid eller natriumhydroxid är 0,9 - 1,3 molekvivalenter i förhållande till 2'-O,N-bis(bensyloxikarbonyl)-N-demetylerytromycin A.

35 8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att metyleringen utföres vid en temperatur från 0°C till rumstemperatur under en tid av 2-5 timmar.