



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.06.72 (P. 156291)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.74

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1977

MKP C07d 21/00

Int.Cl.² C07D 407/14

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Krzysztof Krowicki

Uprawniony z patentu: Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Orga-
nicznej, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę acylową o liczbie węgla 2—7 przy czym gdy R_2 oznacza grupę acylową to R_1 nie oznacza wodoru, jak też sposób wytwarzania soli tych węglanów, zwłaszcza laurylosiarczanów.

Cykliczne węglany 8-hydroksyerytromycyny A wytwarzane sposobem według wynalazku są związkami nowymi i wykazują działanie antybakteryjne.

Znany jest sposób otrzymywania cyklicznego węglanu erytromycyny A w wyniku działania na erytromycynę A węglanu etylenu wobec węglanu potasu — W. H. Murphy, V. C. Stephens i J. W. Co-nine, USP 3 417 077, 17 Dec. 1968. Otrzymany w ten sposób cykliczny węglan erytromycyny A ma 2,5 krotnie większą aktywność antybakteryjną wobec *Bacillus pumilus* jak i zwiększoną odporność w środowisku kwaśnym w stosunku do wyjściowego antybiotyku.

Celem wynalazku było otrzymanie nowych pochodnych 8-hydroksyerytromycyny A o zwiększonej aktywności antybakteryjnej oraz zwiększonej odporności w środowisku kwaśnym w stosunku do związku wyjściowego.

Stwierdzono, że cel ten osiąga się i wytwarza się nowe cykliczne monowęglany 8-hydroksyerytro-

2

mycyny A o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, jeśli na 8-hydroksyerytromycynę A lub jej odpowiednią pochodną acylową działa się wę-
gla-
nem etylenu w rozpuszczalniku, wobec zasado-
wego katalizatora, w ciągu 15 minut — 3 godzin
w temperaturze do 100°C, a otrzymany związek
w postaci wolnej przeprowadza się ewentualnie
w sól rozpuszczalną w wodzie.

10 Jako zasadowy katalizator w sposobie według
wynalazku stosuje się węglan potasowy, zaś jako
rozpuszczalnik organiczny — benzen, octan etylu
lub węglan dwumetylu.

15 Wytwarzanie soli cyklicznych węglanów doko-
nuje się w znany sposób działając na rozpuszczal-
ną w wodzie sól cyklicznego węglanu nieorganicz-
ną solą kwasu organicznego. Jako rozpuszczalną
sól cyklicznego węglanu stosuje się cytrynian zaś
20 jako nieorganiczną sól kwasu organicznego, stosu-
je się laurylosiarczan sodowy.

25 Jak już wyżej wspomniano, związki o wzorze
przedstawionym na rysunku w którym R_1 i R_2 ma-
ją wyżej podane znaczenia otrzymywane sposobem
według wynalazku wykazują aktywność antybakte-
ryjną przeciwko *Staphylococcus aureus* 209P, *Staphy-*
lococcus penicylinoodporny, *Sarcina lutes*, *Enterococ-*
cus, *Bacillus cereus*, *Racillus subtilis* i wykazują
30 aktywność (w jednostkach erytromycynowych) wo-
bec *Bacillus pumilus* — monowęglan o wzorze

przedstawionym na rysunku gdzie $R_1=R_2=H-500$ $\mu g/mg$.

Poniżej przykład bliżej wyjaśnia wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład. Do bezwodnej 8-hydroksyerytromycyny A (100 mg) rozpuszczonej we wrzący octan etylu (1 ml) dodano 50 mg bezwodnego węglanu potasowego i 100 mg węglanu etylenu. Ogrzewano w 80° mieszając w ciągu 0,5 godziny. Następnie odparowano rozpuszczalnik a pozostałość zadano dwukrotnie 0,25 ml porcjami wody, za każdym razem dekantując. Po wysuszeniu pozostałego osadu, rozpuszczono go w dużej ilości eteru etylowego (20 ml), przesączono i odparowano do objętości 1 ml.

Wykryształizowany monowęglan 8-hydroksyerytromycyny A odsączono otrzymując 80 mg (77,0% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o tt. $150-152^\circ$, o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{26} = -41,4^\circ$ (metanol/ o stałej dysocjacji pK_a 8,2 (66% metanol) i pK_a 8,55 (66% DMF). Widmo w podczerwieni ($CHCl_3$), 3560 i 3540 $2/OH$, 1800 (CO węglanowe), 1730 cm^{-1} (CO laktonowe). Widmo mrj ($CDCl_3$): 1,64 δ (s. 3H) — CH_3 przy C8, 2,34 δ (s. 6H) — $N/CH_3/2$, 3,34 δ (s. 3H) — CH_3O .

Analiza dla związku $C_{38}H_{65}NO_{15}$ (o. cz. 775,90)

obliczono: C 58,82, H 8,44, N 1,80%

znaleziono: C 58,64, H 8,42, N 1,80%

Spektrum antybakteryjne metodą kolejnych rozcieńczeń — minimalne stężenie inhibujące dla

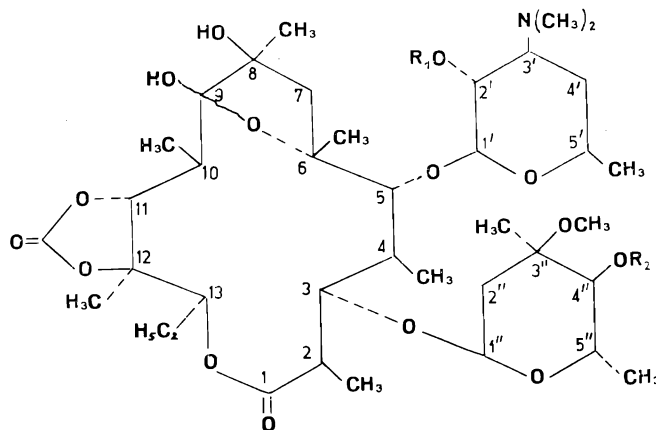
Staphylococcus aureus 209 P-1,95 $\mu g/ml$, Staphylococcus aureus penicylinoodporny — 1,95 $\mu g/ml$, Enterococcus — 250 $\mu g/ml$, Bacillus cereus ATOC — 1,95 $\mu g/ml$, Sarcina latea — 1,95 $\mu g/ml$, Bacillus subtilis 729 — $< 0,97 \mu g/ml$.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania cyklicznych monowęglanów 8-hydroksyerytromycyny A o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę acylową o liczbie węgli 2—7, przy czym gdy R_2 jest grupą acylową to R_1 nie oznacza atomu wodoru, jak też sposób wytwarzania soli tych związków, zwłaszcza laurylosiarczanów, **znamienny tym**, że na 8-hydroksyerytromycynę A lub jej odpowiednią pochodną acylową działa się w rozpuszczalniku organicznym węglanem etylenu wobec zasadowego katalizatora w ciągu 15 min. do 3 godzin w temperaturze do $100^\circ C$, a otrzymany związek w postaci wolnej przeprowadza się ewentualnie w sól rozpuszczalną w wodzie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadowy katalizator stosuje się węglan potasowy.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się korzystnie benzen, octan etylu lub węglan dwumetylu.



wzór