

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 146 774

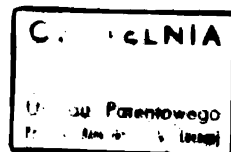
Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 86 03 03 /P. 258216/

Pierwszeństwo: 85 03 04 Jugosławia

Zgłoszenie ogłoszono: 86 12 16

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31



Int. Cl.<sup>4</sup> C07H 17/08

Twórcy wynalazku: Zlatko Vajtner, Nevenka Lopotar, Gabrijela Kobrehel,  
Slobodan Djokic

Uprawniony z patentu: Sour Pliva farmaceutska, kemijska, prehrambena  
i kozmetička industrija, n.sol.o, Zagrzeb  
/Jugosławia/

## SPOSÓB WYTWARZANIA 11-AZA-10-DEZKETO-10-DIHYDROERYTROMYCYNY A

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze 1, stanowiącej półsyntetyczny antybiotyk makrolidowy.

Erytromycyna A jest antybiotykiem makrolidowym o bardzo szerokich możliwościach stosowania klinicznego /porównaj opis patentowy St. Zjedn. Am. US-PS nr 2653899/. Jego struktura charakteryzuje się 14-członowym pierścieniem makrolaktonowym z grupą ketonową w położeniu C-9 i z dwoma cukrami, a mianowicie z L-kladynozą /czyli 2,6-dwudezoksy-3-C-metylo-3-C-metylo-L-ryboheksozą/ i D-dezozaminą [czyli 3,4,6-trójdezoksy-3-/dwumetyloamino-/D-ksyloheksozą], glikozydowo związanymi z aglikonową częścią cząsteczki, tj. z erytronolidem A. W celu modyfikacji jego biologicznych i/lub farmakokinetycznych właściwości uzyskano z niego na drodze przekształceń chemicznych liczne pochodne, a m.in. również oksym erytromycyny A [porównaj Antibiotics Annual, 1953-1954, Proc. Symposium Antibiotics /Waszyngton D.C./, 500-514; brytyjski opis patentowy GB-PS nr 1100504, opisy patentowe St. Zjedn. Am. US-PS nr nr 3417077 i 3925352/].

Wiadomo, że z oksymu erytromycyny A lub z jego mono- lub dwuchlorowodorów drogą przegrupowania Beckmanna za pomocą sulfochlorków o obecności akceptorów kwasu w środowisku mieszaniny acetonu i wody lub innego rozpuszczalnika obojętnego, i drogą następnego wyodrębnienia produktu przez ekstrakcję pH-gradientową za pomocą chlorowcowanych węglowodorów lub innego rozpuszczalnika niepolarnego, otrzymuje się 7,16-dioksa-2-aza-10-0-kladynozyl-12-0-dezozaminylo-4,5-dwuhydroksy-6-etylo,3,5,9,11,13,15-sześciometylodwucyklo[11,2,1]heksadecen-1/2/-on-8 /porównaj opis patentowy ST. Zjedn. Am. US-PS nr 4328334 i EPAA-32038.7/.

Wiadomo również, że drogą katalitycznego uwodorniania omówionego wyżej iminoeteru za pomocą metali szlachetnych lub ich tlenków w środowisku obojętnych rozpuszczalników, takich jak kwas octowy lodowaty, albo drogą redukcji za pomocą kompleksowych wodorów

metali, takich jak  $\text{NaBH}_4$ , w środowisku metanolu, otrzymuje się 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycynę A, stanowiącą nowoczesny antybiotyk półsyntetyczny z szeregu erytromycyny A i wykazującą 15-członowy pierścień azalaktonowy /porównaj opis patentowy St. Zjedn. Am. US-PS nr 4328334/. Produkt ten jest bardzo ważnym produktem pośrednim dla syntezy N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A, stanowiącej skuteczny środek przeciwbakteryjny w przypadku zwalczania Gram-dodatnich i Gram-ujemnych mikroorganizmów /porównaj belgijski opis patentowy BE-PS nr 892357/ i wykazującej także we wstępnych próbach in vivo silne działanie /europejskie zgłoszenie patentowe EPA nr O101186 A1/. Niedogodnościami omówionych sposobów wytwarzania są m. in. konieczność stosowania kosztownych katalizatorów z metali szlachetnych lub trudnych w manipulowaniu kompleksowych wodoroków metali.

Celem wynalazku jest opracowanie nowego, łatwego i wydajnego sposobu wytwarzania 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze 1, eliminującego niedogodności znanych sposobów.

Osiąga się ten cel za pomocą sposobu, który polega według wynalazku na tym, że 7,16-dioksa-2-aza-10-0-kladynozylo-12-0-dezozaminylo-4,5-dwuhydroksy-6-etylo-3,5,9,11,13,15-sześciometylodwucyklo[11,2,1]heksadecen-1/2/-on-8 o wzorze 2 poddaje się elektrolitycznej redukcji w elektrolizerze z przeponą syntetyczną, w katolicy wodno-kwasowej, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, w strumieniu azotu, wobec dodatku odpowiedniego elektrolitu, takiego jak sole czteroalkiloamoniowe, korzystnie jodek czterobutyloamoniowy, za pomocą katody rtęciowej i anody ołowiowej, i za pomocą odpowiedniego anolitu, takiego jak 1N octan sodowy, przy stałej gęstości prądu, takiej jak 1-2  $\text{A}/\text{dm}^2$ , a otrzymany produkt o wzorze 1 wyodrębnia się. Tak wytworzony produkt o wzorze 1 wyodrębnia się drogą odparowania rozpuszczalnika i drogą znanej metody ekstrakcji pH-gradientowej /przy wartościach pH: 5,0, 6,5 i 7,5/ za pomocą chlorowcowanych węglowodorów lub innego odpowiedniego rozpuszczalnika, albo alternatywnie drogą strącania produktu z mieszaniny rozpuszczalnika organicznego i wody, np. z mieszaniny niższych alkoholi lub ketonów i wody, oraz stopniowego alkalizowania mieszaniny reakcyjnej zasadami nieorganicznymi, takimi jak 10% ług sodowy, do odczynu o wartości pH = 8,5-11,0, korzystnie do wartości pH = 10,2.

W porównaniu z redukcją katalityczną lub chemiczną dzięki sposobowi elektrochemicznemu, umożliwiającemu regulowanie potrzebnego potencjału elektrochemicznego podczas właściwego procesu redukcji, łatwiej stwarza się optymalne warunki dla otrzymywania 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A z wysoką wydajnością i równocześnie z jakością, wystarczającą do dalszego stosowania w syntezie N-metylo-11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A. Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

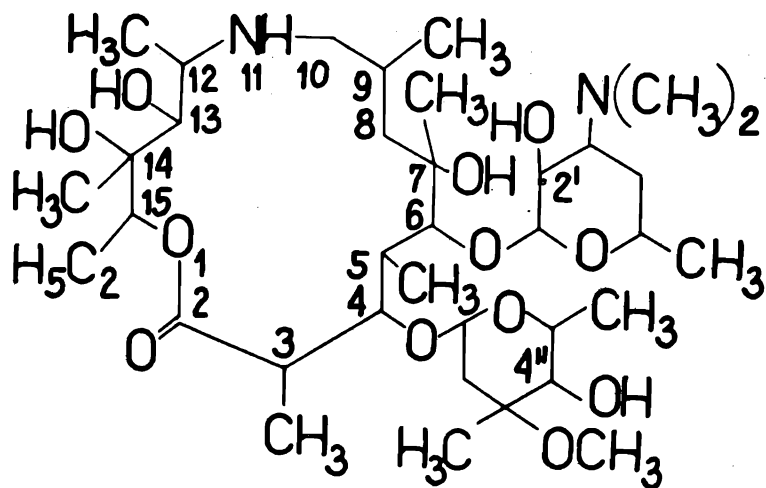
**P r z y k ł a d I.** 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyna A /metoda A/. W 50 ml 0,05 N roztworu jodku czterobutyloamoniowego w 20% [objętość/objętość] kwasie octowym rozpuszcza się 0,5 g /0,000684 mola/ 7,16-dioksa-2-aza-10-0-kladynozylo-12-0-dezozaminylo-4,5-dwuhydroksy-6-etylo-3,5,9,11,13,15-sześciometylodwucyklo[11,2,1]heksadecen-1/2/-onu-8 i w 100 ml elektrolizerze, wobec przepływu azotu przez katolit, poddaje się elektrolitycznej redukcji przy stałej gęstości prądu 1,5  $\text{A}/\text{dm}^2$  za pomocą katody rtęciowej na dnie elektrolizera i za pomocą środkowo umieszczonej anody ołowiowej /anolit jest 1N roztworem octanu sodowego/ w temperaturze pokojowej. Katolit i anolit są oddzielone przeponą syntetyczną. Dodatkowe mieszanie katolitu osiąga się za pomocą mieszadła magnetycznego. Przebieg reakcji śledzi się za pomocą chromatografii cienkowarstwowej /benzen:chloroform:amoniak=40:55:5, w atmosferze amoniaku/. Po zakończeniu reakcji katolit odparowuje się, z osadu sporządza się zawiesinę w wodzie, dodaje się 5 ml chloroformu /wartość pH=4,6/ i za pomocą 10% NaOH doprowadza się odczyn mieszaniny reakcyjnej do wartości pH=5,0. Warstwy rozdziela się, a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 5 ml chloroformu. Ekstrakcję roztworu wodnego chloroformem powtarza się przy odczynach o wartości pH=6,5 /trzykrotnie porcjami po 5 ml/ i o wartości pH=7,5 /trzykrotnie porcjami po 10 ml/, połączone ekstrakty orga-

niczne suszy się nad  $K_2CO_3$  i odparowuje do sucha. Przy odczynie o wartości  $pH=7,5$  otrzymuje się 0,41 g /81,55% wydajności teoretycznej/ 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o temperaturze topnienia  $121-125^\circ C$  i o widmie  $^{13}C$  MRJ / $CDCl_3$ /: 57,3 /t,C-10/ i 56,7 /d,C-12/.

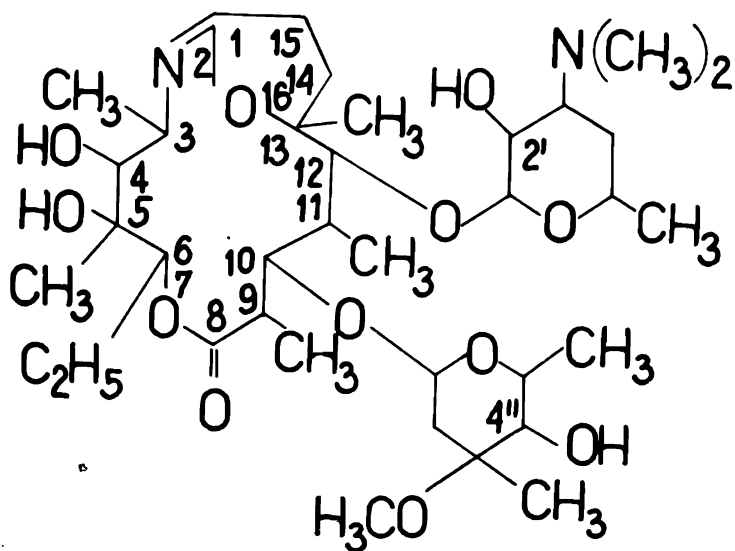
Przykład II. 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyna A /metoda B/. 0,5 g /0,000684 mola/ 7,16-dioksa-2-aza-10-O-kladynozyl-12-O-dezozaminylo-4,5-dwuhydroksy-6-etylo-3,5,9,11,13,15-sześciometylodwucyklo[11,2,1]heksadecen-1/2/-onu-8 poddaje się elektrolitycznej redukcji sposobem omówionym w przykładzie I. Po zakończeniu reakcji katolit odparowuje się, z osadu sporządza się zawiesinę w 12 ml wody, dodaje się 5 ml chloroformu /odczyn o wartości  $pH=4,5$ / i za pomocą 10% roztworu NaOH doprowadza się odczyn mieszaniny reakcyjnej do wartości  $pH=5,0$ . Warstwy rozdziela się, a warstwę wodną jeszcze dwukrotnie ekstrahuje się porcjami po 5 ml chloroformu. Do roztworu wodnego dodaje się 12 ml mieszaniny aceton-woda 1:1, po czym drogą stopniowego alkalizowania mieszaniny reakcyjnej za pomocą 10% roztworu NaOH doprowadza się odczyn do wartości  $pH=10,2$ . Zawiesinę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, sączy, osad na sączku przemywa się za pomocą 5 ml mieszaniny aceton-woda 1:3 i suszy w temperaturze  $50^\circ C$  w suszarce z wymuszonym obiegiem powietrza, przy czym otrzymuje się 0,38 g /73,5% wydajności teoretycznej/ 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o takich samych właściwościach fizykochemicznych, jak podane w przykładzie I.

#### Z a s t r z e ż e n i e   p a t e n t o w e

Sposób wytwarzania 11-aza-10-dezketo-10-dihydroerytromycyny A o wzorze 1, z n a m i e n n y   t y m,   że 7,16-dioksa-2-aza-10-O-kladynozyl-12-O-dezozaminylo-4,5-dwuhydroksy-6-etylo-3,5,9,11,13,15-sześciometylodwucyklo[11,2,1]heksadecen-1/2/-on-8 o wzorze 2 poddaje się elektrolitycznej redukcji w elektrolizerze z przeponą syntetyczną, w katolicy wodno-kwasowym, w strumieniu azotu, wobec dodatku odpowiedniego elektrolitu, takiego jak sole czteroalkiloamoniowe, korzystnie jodek czterobutyloamoniowy, za pomocą katody rtęciowej i anody ołowiowej, i za pomocą odpowiedniego anolitu, takiego jak 1N octan sodowy, przy stałej gęstości prądu, takiej jak  $1-2 A/dm^2$ , a otrzymany produkt o wzorze 1 wyodrębnia się.



Wzór 1



Wzór 2