



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221803

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 H 17/08

- (22) Přihlášeno 02 02 78
(21) (PV 4591-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 04 02 77
(765 480) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 07 85

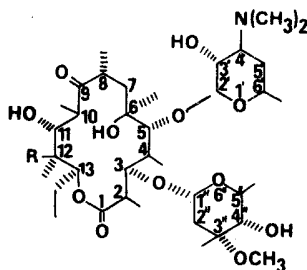
- (72) Autor vynálezu SCIAVOLINO FRANK CHRISTIAN, EAST LYME, CONNECTICUT (Sp. st. a.)
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy derivátů 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A

1

Předložený vynález se týká způsobu přípravy antibakteriálních činidel 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinové řady. Zvláště se předložený vynález týká antibakteriálních činidel z řady derivátů 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A, které jsou vhodné meziprodukty, použitelné při syntéze 4''-aminosloučenin.

Erythromycin je antibiotikum, vznikající při kultivování kmene *Streptomyces erythreus* ve vhodném prostředí, jak je popsáno v americkém patentovém spise č. 2 653 899. Vzniká ve dvou formách A a B, které odpovídají těmto dále uvedeným strukturám.



Erythromycin R
A -OH
B -H

221803

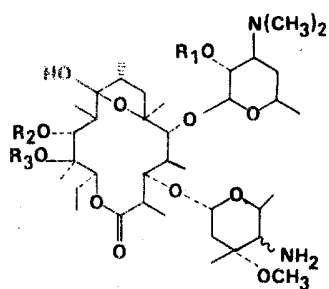
Ze struktury je patrné, že erythromycin tvoří tři hlavní části; cukr jako štěpný fragment, tj. kladinosa, další cukerná složka, obsahující bazickou aminoskupinu, tj. desosamin a čtrnáctičlenný laktonový kruh, označovaný jako erythronolid A a B, patřící mezi makrolidní cykly. Laktonový kruh se čísluje přímo, desosaminová část čísly s jednou čárkou a kladinosová část čísly se dvěma čárkami.

Ve snaze modifikovat biologické a farmakodynamické vlastnosti erythromycinu byly připraveny četné deriváty této látky.

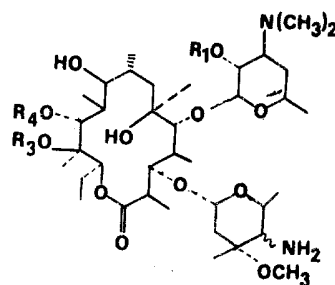
Americký patentový spis č. 3 417 077 se týká reakčního produktu erythromycinu a stylenkarbonátu; produkt má být velmi účinným antibakteriálním činidlem. Americký patentový spis č. 3 884 903 popisuje deriváty 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A i B, které jsou velmi výhodnými antibiotiky.

Erythromycylamin, tj. 9-aminoerivát erythromycinu A, je předmětem značného zájmu, viz britský patentový spis 1 100 504 a Tetrahedron Letters 1 967, 1 645, dále Croatica Chem. Acta 39, 273 (1967) a je zde i neoporný názor na strukturu, viz Tetrahedron Letters 1 970, 157 a britský patentový spis č. 1 381 022. Sulfonamidové deriváty erythromycylaminu jsou uváděny v americkém patentovém spise č. 3 983 103 jako vhodná antibakteriální činidla. Jsou popisovány ještě další deriváty, viz Ryden a spol., J. Med. Chem. 16, 1 059 (1973), jakož i Massey a spol., J. Med. Chem. 17, 105 (1974), které se vyznačují při testování in vitro i in vivo antibakteriální účinností.

Dále bylo nalezeno, že některé nové deriváty 4''-deoxy-4''-aminoerythromycinu A jsou mimořádně účinnými antibakteriálními činidly. Tyto sloučeniny obecného vzorce III a IV



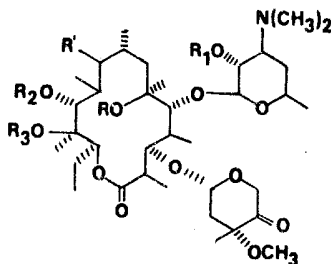
(III)



(IV)

se mohou připravit z derivátů 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A, které jsou předmětem předloženého vynálezu.

Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy derivátů 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A obecného vzorce



kde

R_1 je alkanoyl s 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R_2 je atom vodíku nebo alkanoyl s 2 nebo 3 atomy uhlíku,

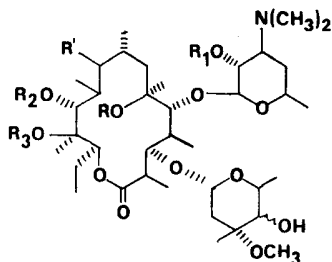
R_3 je atom vodíku nebo

R_2 a R_3 tvoří dohromady skupinu $-C-$ a buď



R' je OH a R tvoří vazbu s atomem uhlíku, ke kterému je R' připojeno nebo R' je skupina $=O$ a R je atom vodíku, přičemž jestliže R_2 je atom vodíku, R je atom vodíku,

který se vyznačuje tím, že se sloučeniny obecného vzorce



kde R , R' , R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený výše nechají reagovat s jedním molem N' -chlorsukcinimidu a jedním molem dimetylsulfidu v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě 0 až -25°C , načež se získaná reakční směs uvede ve styk s alespoň jedním molem triethylaminu a případně se solvolyzuje mícháním v metanolu.

Při způsobu podle vynálezu se používá jako oxidační činidlo N -chlorsukcinimid a dimetylsulfid, a při praktickém provádění reakce se tyto dvě reakční složky nejprve smíchají dohromady v prostředí rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek a za chlazení asi na 0°C . Za 10 až 20 minut se teplota reakční směsi sníží z 0 na -25°C a přidá se hydroxyderivát, přičemž se stále udržuje výše zmíněná teplota. Po 2 až 4 hodinách reakční doby se přidá do reakční směsi terciární amin, jako je hydroxylamin, reakční směs se rozruší přidáním vody a zpracuje se.

Se zřetelem na množství reakčních složek se na každý mol alkoholu jako substrátu použije 1 mol jak N -chlorsukcinimidu, tak i dimetylsulfidu, ale při provádění pokusů je výhodné použít až i dvacetinásobek N -chlorsukcinimidu i sulfidu jako reakčních složek s přihlédnutím k urychlení reakce. Množství terciárního aminu má odpovídat molárnímu množství použitého N -chlorsukcinimidu.

Jako rozpouštědlo, inertní za reakčních podmínek, jež se použije při postupu podle tohoto vynálezu, se má používat taková látka, jež dobře rozpouští obě reakční složky a nereaguje v podstatnějším míře se žádnou z reakčních složek, ani se vzniklými produkty. Protože se reakce provádí za teploty 0 až -25°C , je výhodné, aby použité rozpouštědlo kromě výše uvedených vlastností mělo teplotu tuhnutí pod reakční teplotou. Takovými rozpouštědly nebo směsmi, které vyhovují uvedeným požadavkům, jsou toluen, ethylester octové kyseliny, chloroform, metylenchlorid nebo tetrahydrofuran. Rozpouštědla, jež vyhovují výše uvedeným požadavkům, ale mají teplotu tuhnutí nad reakční teplotou, jsou použitelná také, ale v menších množstvích spolu s jedním či více z uvedených výhodných rozpouštědel. Zvláště výhodným rozpouštědlem k použití při výše popisovaném postupu je směs toluenu a benzenu.

Výhodnými sloučeninami, které je možno připravit tímto postupem, jsou 6,9-hemiketal 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A, 6,9-hemiketal 11,12-esteru uhličitě kyseliny a 2'-acetyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A a 2'-acetyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycin A.

Reakční doba nemá rozhodující význam a je závislá na koncentraci, reakční teplotě a bezprostřední reaktivitě reagujících složek. Za teploty v rozmezí 0 až -25 °C je reakce skončena za 2 až 4 hodiny.

Pokud se týká přidávání reakčních složek, je výhodné - jak to již bylo konečně zde uvedeno - přidat hydroxyderivát do předem připravené směsi N-chlorsukcinimidu a dimethylsulfidu.

Popisovaný postup je pokládán za jedinečný svého druhu, protože selektivita oxidace je omezena přísně na polohu 4'', kde se oxiduje sekundární hydroxylová skupina, přičemž ostatní sekundární hydroxylové skupiny v molekule nejsou oxidací vůbec dotčeny.

Postup podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

6,9-Hemiketal 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-acetyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycinem A

K suspenzi 6,19 g N-chlorsukcinimidu v 150 ml toluenu a 30 ml benzenu se po ochlazení na -5 °C přidá 4,46 ml dimethylsulfidu, suspenze se míchá 20 minut, potom se ochladí na -25 °C a pomalu se přikapává 12,4 g 6,9-hemiketalu 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-acetylerythromycinem A, částečně rozpuštěného v 80 ml toluenu. Během přidávání se teplota udržuje v rozmezí -19 až -25 °C, potom se udržuje po dvě hodiny na -25 °C a na konci této doby se přidá 6,79 ml triethylaminu (najednou). Chladicí lázeň se odstraní, teplota se nechá vystoupit na -10 °C, načež se reakční směs vlije do vody a hodnota pH vodné fáze se upraví z 8,4 na 9,0. Organická vrstva se oddělí, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustěním ve vakuu se izoluje bílý pěnovitý produkt (14,0 g). Rozmělněním zbytku s diethyléterem přejde pěna do krystalického stavu; filtrací a sušením produktu se izoluje 11,3 g krystalického materiálu, t. t. 212 až 213,5 °C.

NMR-spektrum (8, CDCl₃): 5,26 (1H) triplet, 3,36 (3H) singlet, 2,30 (6H) singlet, 2,13 (3H) singlet, 1,63 (3H) singlet a 1,50 (3H) singlet.

Podobně se připraví 6,9-hemiketal 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-propionyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycinem A za použití postupu z příkladu 1, ale za náhrady 2'-acetyl-esteru ekvivalentním množstvím 2'-propionylderivátu, tj. 6,9-hemiketalu 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-propionylerythromycinem A.

P ř í k l a d 2

6,9-Hemiketal 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinem A

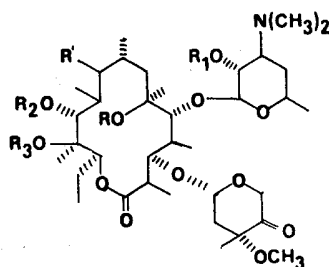
Do 800 ml metylalkoholu se vnese 42,9 g 6,9-hemiketalu 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-acetyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycinem A, a vzniklý roztok se míchá za teploty místnosti po 72 hodin. Oddestilováním rozpouštědla ve vakuu se izoluje 41 g produktu ve formě bílé pěny. Zbylý materiál se rozpustí v asi 100 ml acetonu a opatrně se přidává voda až do chvíle, kdy se začne vylučovat sraženina. Získaná krystalická pevná látka se míchá v kapalném prostředí 40 minut, potom se odfiltruje a sušením se získá 34,2 g očekávaného produktu, t. t. 186,5 až 188 °C.

NMR-spektrum (δ , CDCl_3): 5,66 (1H) triplet, 3,35 (3H) singlet, 2,35 (6H) singlet, 1,65 (3H) singlet a 1,51 (3H) singlet.

Podobným způsobem se získá též produkt, použije-li se ekvivalentní množství 6,9-hemiketalu 11,12-esteru uhličitě kyseliny s 2'-propionyl-4''-deoxy-4''-oxoerythromycinem A při výše uvedeném postupu místo 2'-acetylésteru.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy derivátů 4''-deoxy-4''-oxoerythromycinu A obecného vzorce



kde

R_1 je alkanoyl s 2 nebo 3 atomy uhlíku,

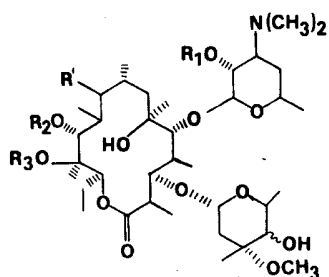
R_2 je atom vodíku nebo alkanoyl s 2 nebo 3 atomy uhlíku,

R_3 je atom vodíku nebo

R_2 a R_3 tvoří dohromady skupinu $-\text{C}(=\text{O})-$ a buď

R' je OH a R tvoří vazbu s atomem uhlíku, ke kterému je R' připojeno nebo R' je skupina $=\text{O}$ a R je atom vodíku, přičemž jestliže R_2 je atom vodíku, R je atom vodíku,

vyznačený tím, že se sloučeniny obecného vzorce



kde R, R' , R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený výše, nechají reagovat s jedním molem N-chlor-sukcinimidu a jedním molem dimetylsulfidu v rozpouštědle inertním za reakčních podmínek při teplotě 0 až -25°C , načež se získaná reakční směs uvede ve styk s alespoň jedním molem triethylaminu a případně se solvolýzuje mícháním v metanolu.