

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 87577

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.10.73 (P. 165641)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1978

MKP C07d 21/00

Int. Cl.² C07D 407/14

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Halina Bojarska-Dahlig, Tadeusz Głąbski, Zdzisław Szyпка

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

Sposób wytwarzania kwaśnych estrów cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny oraz ich soli

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwaśnych estrów cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny oraz ich soli.

Są to w większości związki nowe. Cykliczny 11,12-węglan erytromycyny, jest pochodną erytromycyny aktywną przeciwbakteryjnie. Obecność wolnych grup hydroksylowych w cząsteczce tego związku, w tym szczególnie reaktywnej grupy hydroksylowej w deozaminylu, pozwala na otrzymywanie różnych jego pochodnych.

Obecnie stwierdzono, że cykliczny 11,12-węglan erytromycyny reaguje z wewnętrznymi bezwodnikami kwasów dwukarboksylowych tworząc kwaśne estry o wzorze 1, w którym R oznacza resztę łączącą dwie grupy karboksylowe w dwukarboksylowym kwasie alifatycznym, aromatycznym, bądź heterocyklicznym. Wymienione estry posiadają charakter amfoteryczny. Z zasadami o $pK'a > 8,59$ tworzą one sole o wzorze 2, w którym Z oznacza kation pochodzący z substancji o zasadowości większej od cyklicznego węglanu erytromycyny.

Zarówno kwaśne estry cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny jak i ich sole zachowują aktywność związku macierzystego i mogą być stosowane jako substancje przeciwbakteryjne. Ze względu na obecność reaktywnej grupy karboksylowej w cząsteczce mogą stanowić także produkty pośrednie w otrzymywaniu dalszych pochodnych.

Według wynalazku sposób wytwarzania kwaśnych estrów cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny polega na tym, że na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym działa się wewnętrznym bezwodnikiem kwasu dwukarboksylowego, stosując jego ilość stechiometryczną, bądź niewielki nadmiar, miesza w temperaturze pokojowej, bądź ogrzewa, a następnie wydziela powstały kwaśny ester cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny przez odsączenie osadu wytrąconego bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej, po częściowym odpędzeniu rozpuszczalnika lub po dodaniu innego rozpuszczalnika.

Jako wewnętrzne bezwodniki kwasów dwukarboksylowych można stosować przykładowo bezwodnik kwasu bursztynowego, bezwodnik kwasu glutarowego, bezwodnik kwasu adypinowego oraz ich pochodne

zawierające w miejsce atomów wodoru różne podstawniki, bezwodnik kwasu ftalowego, bezwodniki kwasów naftaleno-o-karboksylowych, bezwodnik kwasu chinolinowego, bezwodnik kwasu cynchomeronowego oraz ich pochodne zawierające różne podstawniki w pierścieniu aromatycznym lub heterocyklicznym.

Dodając do mieszaniny otrzymanej po reakcji cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny z wewnętrznym bezwodnikiem kwasu dwukarboksylowego, zawierającej kwaśny ester cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny, odpowiednią ilość zasady o zasadowości większej niż cykliczny 11,12-węglan erytromycyny ($pK'a = 8,59$) otrzymuje się sól kwaśnego estru z użytą zasadą i wyodrębnia ją następnie przez odsączenie osadu wytrąconego bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej, po częściowym odpędzeniu rozpuszczalnika, lub po dodaniu innego rozpuszczalnika. Korzystnymi właściwościami wyróżniają się zwłaszcza sole z zasadami organicznymi.

Otrzymane kwaśne estry cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny, substancje bezbarwne, drobnokrystaliczne, podobnie jak ich sole zachowują wysoką aktywność przeciwbakteryjną macierzystego węglanu, co potwierdziły oznaczenia po hydrolizie metodą płytkowo-cylindrkową przy użyciu szczepu testowego *Bacillus pumilus* NTCC 8241. Ponadto są one pozbawione gorzkiego smaku, charakterystycznego dla erytromycyny.

Poniżej podajemy przykładowo dane dotyczące aktywności:

Związek	Moc w j/mg	
	Obliczona przy założeniu mocy 2100 j/mg dla cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny	Oznaczona
Kwaśny bursztynian cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny	1820	1818
Sól kwaśnego bursztynianu cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny z dwuetanoloaminą	około 1610	1520
Kwaśny ftalan cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny	1760	1800

Przykład I. Do roztworu 5,3 g (0,007 mola) 11,12-węglanu erytromycyny w 50 ml chlorku metylenu dodano roztwór 0,84 g (0,0084 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego w chlorku metylenu i mieszano w ciągu 3 godzin w temperaturze 25–30°C. Odpędzono częściowo chlorek metylenu, wytrącono eterem kwaśny bursztynian 11,12-węglanu erytromycyny i oczyszczono przez wytrącanie eterem z roztworu acetonowego; temperatura topnienia 140–147°C (1 cz. H₂O).

Przykład II. 3,04 g (0,004 mola) 11,12-węglanu erytromycyny i 0,4 g (0,004 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego rozpuszczono w 20 ml acetonu i ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godzin, roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej, dodano 0,42 g (0,004 mola) dwuetanoloaminy, mieszano 1 godzinę w temperaturze pokojowej, zatężono roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem i wytrącono eterem sól dwuetanoloaminową kwaśnego bursztynianu 11,12-węglanu erytromycyny. Temperatura topnienia wynosi 118–125°C.

Przykład III. 3,04 g (0,004 mola) 11,12-węglanu erytromycyny rozpuszczono w 25 ml mieszaniny eteru dwuizopropylowego i acetonu (4 : 1), dodano roztwór w tej samej mieszaninie rozpuszczalników 0,6 g (0,004 mola) bezwodnika ftalowego i ogrzewano 4,5 godziny do wrzenia. Po ochłodzeniu odsączono kwaśny ftalan 11,12-węglanu erytromycyny i przemyto eterem etylowym. Temperatura topnienia wynosi 175–178°C.

Przykład IV. 3,04 g (0,004 mola) 11,12-węglanu erytromycyny i 0,66 g (0,0044 mola) bezwodnika kwasu chinolinowego rozpuszczono w 25 ml acetonu i mieszano przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Odsączono wytrącony osad kwaśnego chinolinianu 11,12-węglanu erytromycyny i przemyto mieszaniną acetonu i eteru. Temperatura topnienia wynosi 172–175°C.

Przykład V. 3,04 g (0,004 mola) 11,12-węglanu erytromycyny i 0,6 g (0,004 mola) bezwodnika kwasu chinolinowego zadano 300 ml acetonu i mieszano 2,5 godziny w temperaturze pokojowej, następnie dodano 0,404 g trójetiloaminy i ogrzewano w temperaturze wrzenia do uzyskania klarownego roztworu. Po nieznacznym zatężeniu i ochłodzeniu wypadł osad soli trójetiloaminowej kwaśnego chinolinianu 11,12-węglanu erytromycyny, który odsączono i przemyto mieszaniną acetonu z eterem. Temperatura topnienia wynosi 165–170°C.

Postępując jak w przykładach można między innymi otrzymać następujące pochodne cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny: kwaśny metylobursztynian, kwaśne dwumetylobursztyniany symetryczny i niesymetryczny, kwaśny fenylobursztynian, kwaśny chloro- i bromo-bursztynian, kwaśny α,β -dwuchloro- i α,β -dwubromo-bursztynian, kwaśny glutaran, kwaśny adypinian, kwaśny naftaleno-2,3-dwukarboksylian, kwaśny 4-bromoftalan, kwaśny cynchomeronian.

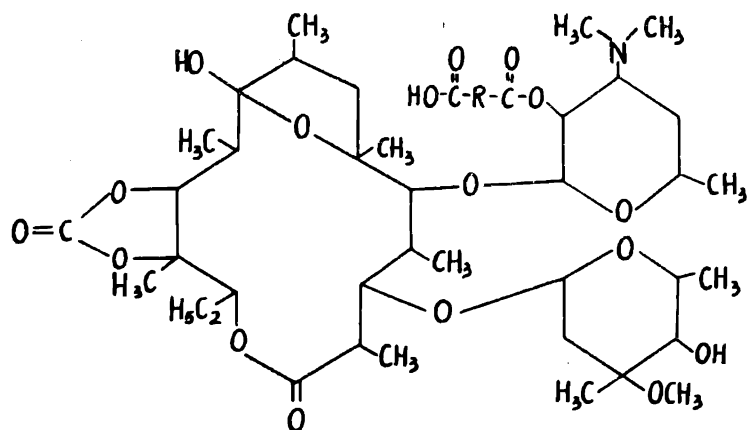
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwaśnych estrów cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że na cykliczny 11,12-węglan erytromycyny działa się wewnętrznym bezwodnikiem kwasu dwukarboksylowego w środowisku rozpuszczalnika organicznego, w wyniku czego otrzymuje się kwaśny ester cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny, który wyodrębnia się z roztworu i ewentualnie kwaśny ester cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny, bądź roztwór poreakcyjny zawierający go, zadaje się odpowiednią ilością zasady o $pK'a > 8,59$, w wyniku czego tworzy się sól kwaśnego estru z dodaną zasadą, którą wyodrębnia się.

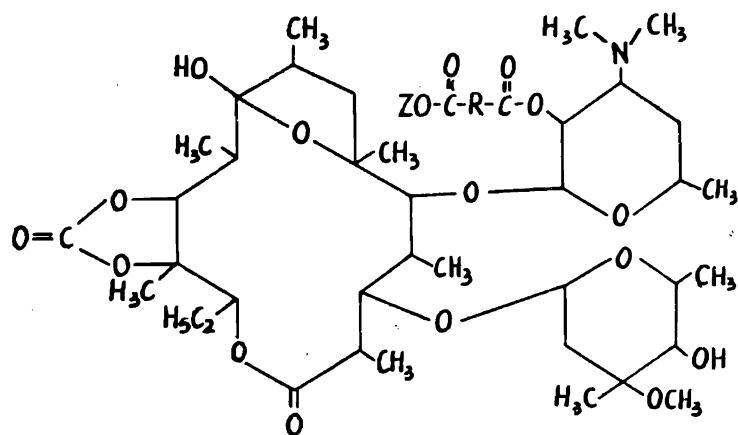
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako wewnętrzny bezwodnik kwasu dwukarboksylowego stosuje się odpowiednią pochodną alifatyczną, aromatyczną lub heterocykliczną, korzystnie bezwodnik kwasu bursztynowego, glutarowego, adypinowego oraz ich pochodne zawierające w miejsce wodoru różne podstawniki, bezwodnik kwasu ftalowego, bezwodniki kwasów pirydynodwukarboksylowych oraz ich pochodne zawierające różne podstawniki w pierścieniu aromatycznym lub heterocyklicznym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że kwaśny ester cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny wyodrębnia się bezpośrednio z roztworu poreakcyjnego przez odsączenie, bądź po jego zateżeniu, bądź po wytrąceniu przez dodanie odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego.

4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako zasadę w reakcji z kwaśnym estrem cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny stosuje się zasadę organiczną lub nieorganiczną.



Wzór 1



Wzór 2