



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

Zgłoszono: 03.02.78 (P. 204428)

Pierwszeństwo: 04.02.77 dla zastrz. 1—6  
01.12.77 dla zastrz. 7—9  
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 14.01.1983

Int. Cl.<sup>3</sup> C07H 17/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone  
Ameryki)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezoksyaminoerytromycyny A''

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezoksy-4-aminoerytromycyny A o ogólnym wzorze 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, albo R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-, gdy R' oznacza grupę OH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =O, R oznacza atom wodoru, przy czym gdy R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, R również oznacza atom wodoru oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Erytromycyna jest antybiotykiem wytwarzanym przez hodowanie szczepu *Streptomyces erythreus* w odpowiednim środowisku, jak to omówiono w opisie patentowym St. Zj. Am. nr 2 653 899. Erytromycyna jest wytwarzana w 2 postaciach A i B o ogólnym wzorze 5, przy czym związek o wzorze 5, w którym R oznacza grupę hydroksylową, jest erytromycyną A, zaś związek o wzorze 5, w którym R oznacza atom wodoru, jest erytromycyną B.

Jak widać z wzoru 5, antybiotyk ten składa się z 3 głównych części, a mianowicie z fragmentu cukrowego zwanego kładynozą, z drugiego fragmentu cukrowego zawierającego zasadowo podstawnik aminowy, zwanego dezozaminą i pierścienia laktanowego o 14 członach, zwanego erytrolitem A albo B lub też pierścieniem makrolidowym. We wzorze 5 pierścień makrolidowy ma pozycje oznaczone 1—13, dezozamina ma pozycje oznaczone 1'—6', zaś pozycje w kładynozie są oznaczone 1''—6''.

W dążeniu do otrzymania erytromycyn o odmiennych właściwościach biologicznych i farmakodynamicznych wy-

2

tworzono już szereg pochodnych erytromycyny. Z opisu patentowego St. Zj. Am. nr 3 417 077 znany jest produkt reakcji erytromycyny z węglanem etylenu, będący związkiem o bardzo dużej aktywności przeciwbakteryjnej, a w opisie patentowym St. Zj. Am. nr 3 884 903 omówiono pochodne 4''-dezoksy-4''-ketoerytromycyny A i B jako użyteczne antybiotyki.

Erytromycyloamina, to jest pochodna 9-aminowa erytromycyny A, była przedmiotem licznych badań [brytyjski opis patentowy nr 1 100 504, *Tetrahedron Letters*, 1645/1967 i *Croatia Chemica Acta*, 39, 273 (1967)], przy czym istnieje pewna rozbieżność poglądów na temat budowy tego związku [*Tetrahedron Letters*, 157 (1970) i brytyjski opis patentowy nr 1 341 022]. Według opisu patentowego St. Zj. Am. nr 3 983 103 sulfonamidowe pochodne erytromycyloaminy są użyteczne jako środki przeciwbakteryjne, a o innych pochodnych są również wzmianki mówiące o ich przeciwbakteryjnej aktywności in vivo [Ryden i in., *J. Med. Chem.*, 16, 1059 (1973) i Massey i in., *G. Med. Chem.*, 17, 105 (1974)].

Obecnie stwierdzono, że wyjątkowo korzystne właściwości jako środki przeciwbakteryjne mają nowe pochodne 4''-dezoksy-4''-aminoerytromycyny A o ogólnych wzorach 3 i 4, w których R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2 albo 3 atomach węgla, we wzorze 3 R<sub>2</sub> oznacza rodnik alkanoilowy o 2 albo 3 atomach węgla i R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, albo R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-, zaś we wzorze 4 R<sub>4</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2 albo 3 atomach węgla, a R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, lub też R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-. Szczególnie

korzystne właściwości chemoterapeutyczne mają związki o wzorze 3, a zwłaszcza te, w których  $R_2$  i  $R_3$  razem stanowią grupę  $-C(O)-$ .

Korzystne właściwości mają również związki o wzorze 4, a zwłaszcza te, w których  $R_4$  oznacza atom wodoru oraz te, w których  $R_3$  i  $R_4$  razem oznaczają grupę  $-C(O)-$ . Farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne związków o wzorach 3 lub 4 mają równie bardzo dobre właściwości przeciwbakteryjne.

Związki o wzorach 3 i 4 można przedstawić jednym wzorem ogólnym 3a, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie.

Produktami pośrednimi przy wytwarzaniu związków o wzorach 3 i 4 są związki o wzorach 1a i 2a, w których  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, we wzorze 1a Y oznacza grupę  $=NOH$  albo grupę  $=N-O-C(O)CH_3$ , a we wzorze 2a  $R_2$  oznacza rodnik alkanoilowy o 2 lub 3 atomach węgla i  $R_3$  oznacza atom wodoru, albo  $R_2$  i  $R_3$  razem oznaczają grupę  $-C(O)-$ . Szczególnie korzystnymi produktami pośrednimi są związki o wzorach 1a i 2a, w których  $R_1$  oznacza atom wodoru albo rodnik acetylowy.

Pochodne erytromycyny B, odpowiadające wzorom 1 i 2 są również użyteczne jako produkty pośrednie i wytwarza się je na drodze takiej samej syntezy jak pochodne erytromycyny A. Pochodne erytromycyny B przeprowadza się opisanymi niżej sposobami w aminowe pochodne erytromycyny B, odpowiadające związkom o wzorach 3 i 4.

Korzystnymi produktami przejściowymi są: 11, 12-węglan 6,9-hemiketalu 2'-acetylo-4''-dezoksy-4''-ketoerytromycyny A i 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 4''-dezoksy-4''-ketoerytromycyny A.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezoksy-4''-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym podstawniki mają wyżej podane znaczenie, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, polega na tym, że redukuje się związek o wzorze ogólnym 1b, w którym R, R',  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę  $=N-OH$  lub  $=N-OCOCH_3$  albo gdy Y oznacza atom tlenu związek o wzorze 1b kondensuje się z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, po czym redukuje, a następnie ewentualnie otrzymane związki w których  $R_1$  lub  $R_2$  oznaczają atomy wodoru, przekształca się w związki, w których  $R_1$  lub  $R_2$  oznaczają grupy alkanoilowe i/lub gdy  $R_1$  lub  $R_2$  oznaczają grupy alkanoilowe, przekształca się je w atomy wodoru, a następnie otrzymane związki ewentualnie przekształca się w sole addycyjne z kwasami.

Szczegółowe prowadzenie procesu sposobem według wynalazku opisano poniżej.

Związki o wzorze 3 wytwarza się ze związków o wzorze 2a przez kondensację z solą amonową niższego kwasu alkanokarboksyłowego i następnie redukcji in situ wytworzonej iminy. Określenie „niższy kwas alkanokarboksyłowy” oznacza tu kwasy o 2—4 atomach węgla.

W praktyce, roztwór ketonu o wzorze 2a w niższym alkanolu, takim jak metanol lub izopropanol, traktuje się solą amonową niższego kwasu alkanokarboksyłowego, takiego jak kwas octowy i ochłodzoną mieszaninę reakcyjną traktuje się środkiem redukującym, takim jak cyjanoborowodorek sodu. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w ciągu kilku godzin, po czym mieszaninę poddaje się hydrolizie i wyosobnia produkt.

Wprawdzie na 1 mol ketonu trzeba 1 mol alkanokarboksyłanu amonu, ale reakcja przebiega szybciej jeżeli stosuje się nadmiar soli amonowej aż do 10:1. Taki nadmiar soli

amonowej nie wpływa szkodliwie na jakość produktu. Środek redukujący, to jest cyjanoborowodorek sodu, korzystnie stosuje się w ilości około 2 moli na 1 mol ketonu. Czas trwania reakcji zależy od stężenia składników reakcji i ich zdolności do reakcji oraz od temperatury. W temperaturze pokojowej reakcja trwa 2—3 godzin.

Jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się metanol, to grupa alkanoilowa w pozycji 2' ulega w znacznym stopniu solwolizacji i w celu uniknięcia odszczepiania tej grupy jako rozpuszczalnik stosuje się korzystnie izopropanol. Jako alkanokarboksyłanu amonu korzystnie stosuje się octan amonu.

Przy wyosobnianiu wytworzonych pochodnych 4''-dezoksy-4''-aminoerytromycyny A, w celu oddzielenia od ewentualnych niezasadowych produktów ubocznych i od produktu wyjściowego, wykorzystuje się zasadowy charakter wytwarzanych produktów. Mianowicie, wodny roztwór produktu ekstrahuje się przy stopniowo wzrastającej wartości pH tak, że substancje obojętne lub niezasadowe ekstrahuje się przy niższych wartościach pH, zaś produkt przy wartości pH powyżej 5. Jako rozpuszczalniki do ekstrakcji, stosuje się octan etylu albo eter dwuetylowy, wyciągi płucze się solanką i wodą, suszy nad siarczanem sodowym i wyosobnia produkt przez usunięcie rozpuszczalnika. W razie potrzeby produkt oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, znanymi sposobami.

Jak wyżej wspomniano, grupę alkanoilową w pozycji 2' pochodnej 2'-alkanoil-4''-dezoksy-4''-aminoerytromycyny A można usunąć drogą solwolizacji, pozostawiając roztwór związku w metanolu na okres kilku godzin w pokojowej temperaturze.

Jeżeli redukującemu aminowaniu poddaje się związki o wzorze 2a, w którym  $R_2$  i  $R_3$  razem oznaczają grupę  $-C(O)-$  i  $R_1$  oznacza rodnik alkanoilowy o 2 lub 3 atomach węgla albo atom wodoru, wówczas otrzymuje się aminy o obu wzorach 3 i 4, jak to przedstawia schemat 2. Otrzymaną mieszaninę rozdziela się na poszczególne aminy drogą selektywnej krystalizacji z eteru dwuetylowego. Przekryształizowywanie tej mieszaniny z acetonu z wodą powoduje wytwarzanie hemiketalu aminy o wzorze 4 i umożliwia wyosobnienie aminy o wzorze 3.

W sposób analogiczny do wyżej opisanego, przez kondensację związków o wzorze 1 z alkanokarboksyłanem amonu i następnie redukcję in situ wytworzonej iminy cyjanoborowodorekiem sodu wytwarza się związki o wzorze 4.

Związki o wzorze 4, w którym  $R_1$ ,  $R_3$  i  $R_4$  mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się również przez redukcję wyżej wspomnianej iminy za pomocą wodoru, w obecności odpowiedniego katalizatora. Roztwór ketonu o wzorze 1a w niższym alkanolu, np. w metanolu lub izopropanolu, traktuje się solą amonową niższego kwasu alkanokarboksyłowego, np. kwasu octowego, w obecności katalizatora uwodorniania i wytrząsa mieszaninę w atmosferze wodoru aż do zakończenia reakcji. Wprawdzie na 1 mol ketonu potrzeba 1 mol soli amonowej, ale korzystnie stosuje się nawet dziesięciokrotny nadmiar soli, gdyż wówczas reakcja wytwarzania iminy zachodzi szybciej. Taki nadmiar alkanokarboksyłanu amonowego nie ma szkodliwego wpływu na jakość produktu.

Można w tym procesie stosować różne katalizatory uwodorniania, ale najkorzystniej stosuje się nikiel Raney'a lub 5—10% palladu na węglu drzewnym. Katalizatory stosuje się w różnych ilościach, zależnie od żądanej prędkości reakcji, a korzystnie ilość katalizatora wynosi 10—200% wagowych w stosunku do ilości związku o wzorze 1. Wpływ

na prędkość reakcji ma również ciśnienie wodoru w naczyniu reakcyjnym. Korzystnie stosuje się początkowe ciśnienie wynoszące 466,5 Pa i reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej. Czas trwania reakcji zależy od szeregu czynników, w tym również od temperatury, ciśnienia, stężenia składników reakcji i ich zdolności do reagowania. W podanych wyżej korzystnych warunkach reakcja dobiega końca w ciągu 12–24 godzin. Produkt wyosobnia się przez odsączenie zużytego katalizatora i odparowania rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość traktuje się wodą i oddziela produkt od niezasadowych produktów ubocznych przez ekstrakcję z wodnego roztworu przy zmienianej wartości pH, jak opisano wyżej.

Jak podano wyżej, jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się metanol, wówczas rodnik alkanoilowy w pozycji 2' ulega w znacznym stopniu solwolizacji i w celu uniknięcia odszczepiania tego rodnika reakcję prowadzi się w izopropanolu.

Związki o wzorze 4 można też wytwarzać przeprowadzając najpierw związki o wzorze 1 w ich oksymy lub pochodne oksymów o wzorze 1a, w którym Y oznacza grupę =NOH lub grupę =N-OC(O)CH<sub>3</sub>, a następnie redukując otrzymany oksym lub jego pochodną.

Związki o wzorze 1a, w którym Y oznacza grupę =NOH, to jest oksymy ketonów, wytwarza się ze związków o wzorze 1 przez reakcję z chlorowodorkiem hydroksyloaminy i węglanem baru w metanolu lub izopropanolu, w temperaturze pokojowej.

W praktyce korzystnie stosuje się nadmiar nawet trzykrotny hydroksyloaminy, gdyż wówczas uzyskuje się związki o wzorze 1a z dobrą wydajnością. Przy stosowaniu nadmiaru hydroksyloaminy i prowadzeniu reakcji w temperaturze pokojowej reakcja trwa 1–3 godzin. Węglan baru stosuje się w ilości 2 moli na 1 mol chlorowodoru hydroksyloaminy. Produkt wyosobnia się przez wlanie mieszaniny reakcyjnej do wody, zalkalizowanie do wartości pH 9,5 i ekstrakcję rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą, takim jak octan etylu. Można też mieszaninę przesączyć, odparować przesącz do sucha i pozostałość wytrząsać z rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą przy wartości pH 9,0–9,5.

O-acetyloksymy, to jest związki o wzorze 1a, w którym Y oznacza grupę =N-OC(O)CH<sub>3</sub>, wytwarza się przez acetylowanie odpowiadających im oksymów. Proces można prowadzić w ten sposób, że 1 mol oksymu poddaje się reakcji z 1 molem bezwodnika octowego w obecności 1 mola pirydyny albo trójetyloaminy, ale korzystnie stosuje się nadmiar bezwodnika octowego i pirydyny wynoszący 30–40%. Reakcję prowadzi się korzystnie w nieprotonowym rozpuszczalniku, takim jak benzen lub octan etylu, w temperaturze pokojowej, w ciągu kilku godzin. Po zakończeniu reakcji doprowadza się wartość pH mieszaniny do 9,0 i oddziela produkt rozpuszczony w rozpuszczalniku.

Korzystnymi związkami o wzorze 1a przy wytwarzaniu pochodnych 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyny A o właściwościach przeciwbakteryjnych są: oksym 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A, O-acetyloksym 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A, oksym 4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A i O-acetyloksym 4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A.

Redukcję związków o wzorze 1a prowadzi się przez katalityczne uwodornianie w roztworze w niższym alkanolu, takim jak izopropanol, wytrząsając w obecności niklu Raneya w atmosferze wodoru o początkowym ciśnieniu 9331 Pa, w temperaturze pokojowej, w ciągu kilku godzin.

Następnie odsąca się katalizator i usuwa rozpuszczalnik, otrzymując związek o wzorze 4. Jeżeli jako rozpuszczalnik stosuje się metanol, wówczas występuje możliwość odszczepienia się rodnika alkanoilowego w pozycji 2' na skutek solwolizacji. W celu uniknięcia tej ubocznej reakcji korzystnie jest stosować izopropanol.

Ze związków o wzorach 3 i 4 szczególnie korzystne właściwości przeciwbakteryjne mają oba epimery 11, 12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyny A, 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyny A i 11,12-węglanu 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyny A. Te związki o wzorach 3 albo 4, które tworzą sole, korzystnie stosuje się w postaci ich soli farmakologicznie dopuszczalnych, przy czym sole nie nadające się do stosowania w farmakologii ze względu na ich nierozpuszczalność w wodzie, wysoką toksyczność albo na brak zdolności do krystalizacji, można przeprowadzić w odpowiadające im zasady lub inne sole addycyjne z kwasami, nadające się do stosowania w lecznictwie.

Przykładami kwasów dających aniony dopuszczalne w farmakologii są kwasy takie jak solny, bromowodorowy, jodowodorowy, azotowy, siarkowy, siarkawy, fosforowy, octowy, mlekowy, cytrynowy, bursztynowy, maleinowy, glikonowy i asparaginowy.

Jak wyżej wspomniano, stereochemiczna budowa produktów wyjściowych, z których zgodnie z wynalazkiem wytwarza się związki o właściwościach przeciwbakteryjnych, jest taka, jak odpowiednich związków pochodzenia naturalnego. Utlenianie grupy hydroksylowej w pozycji 4'' do grupy ketonowej i następnie przemiana tej grupy w grupę aminową w pozycji 4 daje jedną możliwość stereochemicznej zmiany podstawnika w pozycji 4'' i wytwarzania produktów o budowie różniącej się od budowy produktów pochodzenia naturalnego. Mianowicie, przetwarzając w sposób wyżej opisany związki o wzorach 1, 2, 1a lub 2a w odpowiadające im pochodne aminowe można niekiedy wytwarzać mieszaniny obu epimerów amin o wzorach 3 i 4, przy czym stwierdzono, że zawartość tych epimerów w mieszaninie zależy od sposobu prowadzenia procesu. Jeżeli wyosobniony produkt zawiera głównie jeden epimer, to epimer ten można oczyszczać przez wielokrotne przekrystalizowanie z odpowiedniego rozpuszczalnika, aż do uzyskania produktu o stałej temperaturze topnienia. Drugi epimer, występujący w mniejszych ilościach, jest wówczas głównym składnikiem ługów macierzystych i może być z nich wyosobniony znanymi sposobami, np. przez odparowanie ługu macierzystego i przekrystalizowywanie pozostałości aż do uzyskania produktu o stałej temperaturze topnienia.

Aczkolwiek mieszaninę epimerów można rozdzielać na poszczególne epimery, to jednak korzystnie jest stosować mieszaninę bez jej rozdzielania, a często wskazane jest stosować co najmniej jeden zabieg przekrystalizowania z odpowiedniego rozpuszczalnika, oczyszczanie metodą chromatografii kolumnowej lub metodą chromatografii cieczy pod ciśnieniem, metodą ekstrakcji albo rozcierania w odpowiednim rozpuszczalniku. Takie oczyszczanie prowadzi się nie w celu rozdzielania epimerów, ale w celu usunięcia domieszek w postaci produktów wyjściowych i niepożądanych produktów ubocznych.

Stereochemiczne zjawisko związane z obu epimerami nie zostały całkowicie zbadane, ale stwierdzono, że dla danego związku oba epimery przejawiają ten sam typ aktywności, np. działanie przeciwbakteryjne.

Nowe pochodne 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyny A omówione w tym opisie wykazują in vitro aktywność przeciwko różnym mikroorganizmom Gram-dodatnim, np.

*Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* oraz przeciwko niektórym mikroorganizmom. Gram-ujemnym, takim jak mikroorganizmy o kształcie kulistym lub elipsoidalnym (koki). Ich aktywność in vitro przeciwko różnym mikroorganizmom w środowisku wlewu mózgowo-sercowego wykazują łatwo badania prowadzone znaną metodą dwukrotnego kolejnego rozcieńczenia. Ta aktywność sprawia, że związki te są użyteczne przy stosowaniu miejscowym w postaci maści, kremów itp., do wyjaławiania, np. przedmiotów w pokoju chorego i jako środki mikrobójcze w skali technicznej, np. do odkażania wody i mułów oraz do konserwacji farb i drewna.

Przy stosowaniu in vitro, np. przy podawaniu miejscowym, często korzystnie jest stosować te związki z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem, takim jak olej roślinny lub mineralny, albo krem zmiękczający. Można je też rozpuszczać lub dyspergować w ciekłych nośnikach albo rozpuszczalnikach, takich jak woda, alkohol, glikole lub ich mieszaniny albo inne farmakologicznie dopuszczalne substancje obojętne, to jest nie działające szkodliwie na substancję czynną. W preparatach takich zawartość czynnej substancji wynosi przeważnie 0,01–10% wagowych w stosunku do całego preparatu.

Wiele związków według wynalazku i ich soli addycyjnych z kwasami wykazuje również aktywność in vivo, przy podawaniu doustnym i/albo pozajelitowym zwierzętom, w tym też człowiekowi, przeciwko mikroorganizmom Gram-dodatnim i niektórym Gram-ujemnym. Ich aktywność in vivo jest bardziej ograniczona odnośnie organizmów podatnych na działanie tych związków i określa się ją zwykłymi sposobami, przez zakażenie myszy o zasadniczo jednokowej masie ciała badanym mikroorganizmem i następnie podawanie myszom doustnie lub podskórnie badanego związku. W praktyce badania te prowadzi się w ten sposób, że grupę np. 10 myszy zakaża się podając im dootrzewnowo odpowiednio rozcieńczone kultury mikroorganizmu, zawierające 1–10 razy większe stężenie mikroorganizmu od stężenia LD<sub>100</sub>, to jest od najniższego stężenia, które jest konieczne dla uzyskania 100% śmiertelności myszy. Równocześnie prowadzi się próby kontrolne, w których myszy otrzymują kulturę zakażającą w niższych rozcieńczeniach, w celu określenia ewentualnych odchyleń jadowitości badanego mikroorganizmu. Badany związek podaje się po upływie 0,5 godziny od zakażenia i ponownie po upływie 4, 24 i 48 godzin. Myszy pozostałe przy życiu przetrzymuje się w ciągu 4 dni od ostatniego zabiegu i liczy osobniki żywe.

Przy stosowaniu in vivo nowe związki można podawać doustnie lub pozajelitowo, np. przez wstrzykiwanie podskórne lub domięśniowe, w dawkach dziennych około 1–200 mg/kg, korzystnie około 5–100 mg/kg, a zwłaszcza około 5–50 mg/kg.

Nośniki przy wstrzykiwaniu pozajelitowym mogą być nośnikami wodnymi, takimi jak woda, izotoniczna solanka, izotoniczny roztwór dekstrozy lub roztwór Ringera, albo nośnikami niewodnymi, takimi jak oleje tłuszczowe pochodzenia roślinnego, np. olej bawełniany, arachidowy, kukurydziany lub sezamowy, albo sulfotlenek dwumetylu, a także inne nośniki, które w stosowanych dawkach nie mają wpływu na farmakologiczne działanie substancji czynnej i nie są toksyczne, np. gliceryna, glikol propylowy i sorbit. Można też przygotowywać środki, które bezpośrednio przed użyciem przeprowadza się w roztwory. Takie środki mogą zawierać ciekłe rozcieńczalniki, np. glikol propylenowy, węgiel dwuetylu, glicerynę i sorbit,

substancje buforowe, hialouromidazę, substancje miejscowo-znieczulające oraz sole nieorganiczne, nadające żądane właściwości farmakologiczne. Związki te można również mieszać z różnymi farmakologicznie dopuszczalnymi nośnikami obojętymi, w tym również z rozcieńczalnikami stałymi, wodnymi, nietoksycznymi rozpuszczalnikami organicznymi i nadawać im postać kapsulek, tabletek, pastylek romboidalnych, kołaczyków, suchych mieszanin, zawiesin, roztworów, eliksirów i roztworów lub zawiesin do podawania pozajelitowego. W preparatach tych substancja czynna stanowi około 0,5–90% wagowych.

**Przykład I.** Oksym 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyna A.

Do 500 ml metanolu dodaje się 10,8 g 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A, 1,94 g chlorowodoru hydroksyloaminy i 11,0 g węgla baru i otrzymaną zawiesinę miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 3,5 godzin, po czym przesącza i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pienistą pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu i przy wartości pH 9,5 płucze wodą, oddziela fazę organiczną, suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 10,6 g żądanego produktu. NMR ( $\delta$  CDCl<sub>3</sub>): 3,33 (3H)s, 2,30 (6H)s i 2,06 (3H)s.

**Przykład II.** O-acetylooksym 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A.

Do roztworu 330 mg oksymu 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A w 30 ml octanu etylu dodaje się mieszając 64,2 mikrolitra bezwodnika octowego i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej po czym dodaje się jeszcze 15,8 mikrolitra bezwodnika octowego i 23,4 mikrolitra trójetyloaminy i miesza w ciągu 4 godzin. Mieszanie reakcyjną wlewa się do wody alkalizuje do wartości pH 9,0, oddziela warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 300 mg żądanego produktu. NMR ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3,38 (3H)s, 2,25 (6H)s, 2,20 (3H)s, 2,05 (3H)s i 1,56 (3H)s.

W analogiczny sposób, stosując zamiast oksymu 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A oksym 2'-propionilo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A i oksym 4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A, wytwarza się odpowiednie pochodne O-acetylowe.

**Przykład -III.** 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyna A.

14,0 g O-acetylooksymu 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-ketoerytromycyny A i 60 g niklu Raneya przemycanego izopropanolem miesza się w 400 ml izopropanolu w atmosferze wodoru pod zmniejszonym ciśnieniem 9331 Pa, w ciągu nocy, w temperaturze pokojowej, po czym odsącza się katalizator i przesącz odparowuje. Pienistą pozostałość o barwie białej rozpuszcza się w 400 ml izopropanolu, miesza z 50 g niklu Raneya świeżo przemycanego izopropanolem i uwodornia w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, pod początkowym ciśnieniem wodoru 9331 Pa. Następnie odsącza się katalizator i przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,1 g żądanego produktu.

**Przykład IV.** W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, stosując odpowiednie O-acetylooksymy, wytwarza się związki o wzorze 4, w którym R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> oznaczają atomy wodoru, a R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru albo grupę propionylową.

**Przykład V.** 4''-deзокsy-4''-aminoerytromycyna A. Roztwór 2,17 g 2'-acetylo-4''-deзокsy-4''-aminoerytro-

mycyny A w 50 ml metanolu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pienistą pozostałość traktuje się mieszaniną 50 ml chloroformu i 50 ml wody, warstwę wodną alkalizuje do wartości pH 9,5 i rozdziela warstwy. Do warstwy organicznej dodaje się świeżą porcję wody i zakwasza do wartości pH 4,0, po czym wartość pH kwaśnej warstwy wodnej doprowadza się stopniowo do 5, 6, 7, 8 i 9 za pomocą zasady i przy każdej z tych wartości pH roztwór ekstrahuje się chloroformem. Wyciągi przy wartościach pH 6 i 7 zawierają główną część produktu, łączy się je i przy wartości pH 4 dodaje świeżej wody, wartość pH warstwy wodnej doprowadza się kolejno do 5, 6 i 7 i przy każdej z tych wartości ekstrahuje chloroformem. Wyciąg przy wartości pH 6 suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 249 mg produktu w postaci mieszaniny obu epimerów. NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,30 (1H)s, 3,26 (2H)s, 2,30 (6H)s i 1,46 (3H)s.

W analogiczny sposób, przez solwolizę 2'-propionilo-4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A wytwarza się 4''-dezo-4''-aminoerytromycynę A.

Przykład VI. 4''-dezo-4''-aminoerytromycyna A.

Do roztworu 3,0 g 4''-dezo-4''-ketoerytromycyny A w 30 ml metanolu dodaje się mieszając w atmosferze azotu 3,16 g bezwodnego octanu amonowego i po upływie 5 minut do mieszaniny wpłukuje się za pomocą 5 ml metanolu 188 mg cyjanoborowodoru sodowego i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Otrzymany roztwór o barwie jasnożółtej wlewa się do 300 ml wody, doprowadza wartość pH do 6,0 i następnie kolejno ekstrahuje przy wartościach pH 6, 7, 7,5, 8, 9 i 10, stosując za każdym razem 125 ml eteru dwuetylowego. Ekstrakty przy wartościach pH 8, 9 i 10 łączy się, płucze 125 ml świeżą wodą, oddziela warstwę wodną i ekstrahuje ją 100 ml eteru przy wartości pH 7, 100 ml octanu etylu przy wartości pH 7, 100 ml eteru przy wartości pH 7,5, 100 ml octanu etylu przy wartości pH 7,5 oraz po 100 ml octanu etylu przy wartościach pH 8, 9 i 10. Wyciągi otrzymane za pomocą octanu etylu przy wartościach pH 9 i 10 łączy się, płucze nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 30 mg epimerycznej mieszaniny produktu o konsystencji piany barwy kości słoniowej.

Przykład VII. 4''-dezo-4''-aminoerytromycyna A (pojedynczy epimer).

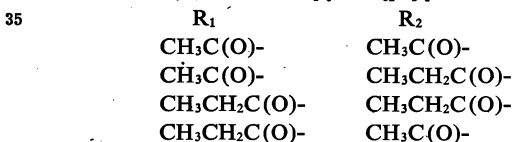
Roztwór 10,0 g mieszaniny epimerów 2'-acetylo-4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A w 150 ml metanolu miesza się w atmosferze azotu w pokojowej temperaturze w ciągu 72 godzin, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza, mieszając, w mieszaninie 150 ml wody z 200 ml chloroformu. Wodną warstwę odrzuca się, dodaje świeżej wody, wartość pH wodnej warstwy doprowadza do 5 i oddziela warstwę organiczną. Wartość pH wodnej fazy doprowadza się kolejno do 5,5, 6, 7, 8 i 9 i przy każdej z tych wartości ekstrahuje 100 ml świeżego chloroformu. Wyciągi przy wartościach pH 6, 7 i 8 łączy się, płucze kolejno wodą i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 2,9 g mieszaniny epimerów 4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A. Próbkę 1,9 g tej mieszaniny rozciera się z eterem dwuetylowym, powodując krystalizację części nie rozpuszczonego produktu pienistego. Stałą substancję odsącza się i suszy, otrzymując

67 mg jednego epimeru 4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A o temperaturze topnienia 140—147°C.

Przykład VIII. 6,9-hemiketal 11-acetylo-4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A.

Do roztworu 4,4 g 6,9-hemiketalu 11-acetylo-4''-dezo-4''-ketoerytromycyny A i 4,38 g octanu amonowego w 75 ml metanolu dodaje się 305 mg 85% cyjanoborowodoru sodowego, miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i wlewa do 300 ml wody, a następnie dodaje 250 ml chloroformu. Warstwę wodną alkalizuje się do wartości pH 9,8 i oddziela warstwę organiczną. Wodną warstwę ekstrahuje się powtórnie chloroformem i łączy roztwory chloroformowe, suszy je nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość o konsystencji piany rozpuszcza się mieszając w 125 ml wody i 125 ml świeżego chloroformu, doprowadza wartość pH roztworu do 4,9, oddziela i odrzuca warstwę organiczną i wartość pH warstwy wodnej doprowadza kolejno do 5, 6, 7 i 8, ekstrahuując przy każdej z tych wartości pH świeżym chloroformem. Wyciągi otrzymane przy wartościach pH 6 i 7 łączy się, płucze nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1,72 g żądanego produktu w postaci piany o białej barwie. Produkt ten rozpuszcza się w możliwie małej ilości eteru dwuetylowego i dodaje heksanu aż do wystąpienia zmętnienia. Krystaliczny osad odsącza się i suszy, otrzymując 1,33 g produktu o temperaturze topnienia 204,5—206,5°C. NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,31 (2H)s, 3,28 (1H)s, 2,31 (6H)s, 2,11 (3H)s i 1,5 (3H)s.

Przykład IX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VIII, stosując odpowiednio 4''-dezo-4''-ketoerytromycyny A i izopropanol zamiast metanolu, wytwarza się związki o wzorze 3, w którym  $R_3$  oznacza atom wodoru, a  $R_1$  i  $R_2$  mają następujące znaczenie:



Przykład X. 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 2'-acetyloerytromycyny A.

Do roztworu 13,2 g 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu erytromycyny A (opis patentowy St. Zj. Am. nr 3 417 077) w 150 ml benzenu dodaje się 1,8 ml bezwodnika octowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu 1,5 godziny, po czym wlewa do 200 ml wody i warstwę wodną alkalizuje do wartości pH 9,0. Warstwę benzenową oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 15,3 g pianistego produktu o barwie białej. Produkt ten rozciera się z 50 ml eteru dwuetylowego, powodując krystalizację, po czym odsącza się i suszy, otrzymując 12,6 g czystego produktu o temperaturze topnienia 224,5—228,5°C. NMR ( $\delta$ ,  $\text{CDCl}_3$ ): 3,36 (3H)s, 2,30 (6H)s, 2,06 (3H)s i 1,61 (3H)s.

W analogiczny sposób, stosując zamiast bezwodnika octowego równoważną ilość bezwodnika propionowego, wytwarza się 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 2'-propioniloerytromycyny.

Przykład XI. 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 4''-dezo-4''-aminoerytromycyny A.

Do 189 g 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-4''-ketoerytromycyny A w 1200 ml metanolu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej 193 g octanu amonowego i po upływie 5 minut roztwór chłodzi się do temperatury około  $-5^\circ\text{C}$  i w ciągu 45 minut traktuje 13,4 g

85% cyjanoborowodoru sodowego w 200 ml metanolu. Następnie usuwa się kąpiel chłodząca i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu nocy, po czym stęża pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 800 ml i mieszając wlewa do mieszaniny 1800 ml wody z 900 ml chloroformu. Wartość pH mieszaniny wynosząca 6,2 doprowadza się za pomocą 6n kwasu solnego do 4,3 i oddziela warstwę organiczną, miesza ją z 1 litrem wody i alkalizuje do wartości pH 9,5. Następnie oddziela się warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pienistą pozostałość barwy białej rozpuszcza się w mieszaninie 1 litra wody i 500 ml octanu etylowego i zakwasza do wartości pH 5,5. Oddziela się warstwę organiczną i warstwę wodną alkalizuje stopniowo do wartości pH 9,5, ekstrahując przy pośrednich wartościach pH świeżym octanem etylu w porcjach po 500 ml. Wyciąg otrzymany przy wartości pH 9,5 suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 130 g pozostałości. 120 g tej pozostałości o konsystencji piany rozpuszcza się w mieszaninie 1 litra wody z 1 litrem chlorku metylenu, wartość pH wodnej warstwy doprowadza się do 4,4, 4,9 i 9,4, ekstrahując przy każdej z tych wartości 1 litrem świeżego chlorku metylenu. Wyciąg przy wartości pH 9,4 suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 32 g produktu o konsystencji piany barwy białej. Po przekrystalizowaniu z 250 ml mieszaniny acetonu z wodą (1:1 objętościowo) otrzymuje się 28,5 g krystalicznych epimerów. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5,20 (1H)m, 3,37 (1,5)Hs, 3,34 (1,5H)s, 2,36 (6H)s, 1,66 (3H)s i 1,41 (3H)s.

**Przykład XII.** Rozdzielanie epimerów 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A.

Na wysokociśnieniową kolumnę chromatograficzną (1,2 × 9 cm) zawierającą żel krzemionkowy Gf 254 impregnowany formamidem i eluowany chloroformem podaje się 200 mg mieszaniny epimerów otrzymanej w sposób opisany w przykładzie XI, po czym kolumnę poddaje się działaniu ciśnienia 2239,4 Pa, powodując przepływ 4,76 ml/minutę. Zbiera się frakcje po 10 ml, zachowując frakcje 14—21 i 24—36. Frakcje 14—21 łączy się, stęża do objętości około 50 ml, dodaje 50 ml wody i doprowadza wartość pH do 9,0. Następnie oddziela się warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 106 mg pozostałości w postaci piany o białej barwie. Produkt ten rozciera się z eterem dwuetylowym powodując krystalizację. Miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 1 godziny, odsącza krystaliczny produkt i suszy, otrzymując 31,7 g produktu o temperaturze topnienia 194—196°C. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5,24 (1H)d, 5,00 (1H)t, 3,40 (3H)s, 2,40 (6H)s, 1,66 (3H)s i 1,40 (3H)s.

Frakcje 24—36 również łączy się i przerabia w wyżej opisany sposób, otrzymując 47,1 mg produktu o konsystencji piany i barwie białej, identycznego z produktem otrzymanym w sposób opisany w przykładzie XVII.

**Przykład XIII.** Do zawiesiny 11,1 g 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 2'-acetylo-4'-dezoxy-4'-ketoerytromycyny w 300 ml izopropanolu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej 10,7 g octanu amonu i po upływie 5 minut rozpoczyna się trwające 30 minut dodawanie 747 mg cyjanoborowodoru sodowego w 130 ml izopropanolu, po czym miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu nocy. Otrzymany roztwór o barwie bladej żółtej wlewa się do 1100 ml wody i dodaje 400 ml eteru dwuetylowego, zakwasza do wartości pH 4,5 i oddziela warstwę eterową. Wodną warstwę

alkalizuje się do wartości pH 9,5 i ekstrahuje 2 porcjami po 500 ml chloroformu, wyciągi łączy, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 7,5 g pienistej pozostałości o barwie żółtej. Po przekrystalizowaniu z eteru dwuetylowego otrzymuje się 1,69 g produktu, który poddaje się dalszej obróbce, tak jak i ług macierzysty.

Ług macierzysty traktuje się 75 ml wody, doprowadza wartość pH do 5,0, oddziela warstwę eterową, ponownie dodaje 75 ml świeżego eteru, doprowadza wartość pH do 5,4, oddziela warstwę eterową, dodaje octanu etylu i alkalizuje do wartości pH 10. Zasadową warstwę wodną ekstrahuje się 2 porcjami po 75 ml octanu etylu, pierwszy wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha, otrzymując 1,96 g pienistej pozostałości. Produkt ten dodaje do mieszaniny 75 ml wody i 50 ml eteru dwuetylowego, doprowadza wartość pH do 5,05, oddziela warstwę eterową i warstwę wodną doprowadza stopniowo do wartości pH 5,4, 6,0, 7,05 i 8,0, ekstrahując przy każdej z tych wartości 50 ml świeżego eteru dwuetylowego. Ostatecznie alkalizuje się do wartości pH 9,7 i wodną warstwę ekstrahuje 50 ml octanu etylu. Wyciąg eterowy uzyskany przy wartości pH 6,0 łączy się z 75 ml wody, alkalizuje do wartości pH 9,7, oddziela warstwę eterową, suszy ją i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 460 mg pienistej pozostałości o białej barwie. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5,20 (1H)t, 3,43 (2H)s, 3,40 (1H)s, 2,38 (6H)s, 2,16 (3H)s, 1,70 (3H)s i 1,54 (3H). Analiza ta wskazuje, że produkt stanowi epimery 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 2'-acetylo-4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A.

Wspomniane wyżej 1,69 produktu otrzymanego po pierwszej krystalizacji rozpuszcza się w mieszaninie 75 ml wody i 75 ml eteru dwuetylowego, wartość pH roztworu doprowadza się do 4,7, oddziela warstwę eterową i wodną warstwę ekstrahuje 75 ml świeżego eteru przy wartości pH 5,05 i 5,4 oraz 2 porcjami po 75 ml octanu etylu przy wartości pH 9,7. Połączone roztwory w octanie etylu suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 1,26 g pozostałości o konsystencji piany i białej barwie. Po przekrystalizowaniu otrzymuje się 411 mg produktu topniejącego z objawami rozkładu w temperaturze 193—196°C. Ług macierzysty odparowuje się do sucha, pozostałość rozpuszcza w gorącym octanie etylu i roztwór pozostawia na noc do krystalizacji w temperaturze pokojowej. Krystaliczny osad odsącza się i suszy, otrzymując dodatkową porcję produktu w ilości 182 mg. Produkt ten topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 198—202°C. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5,10 (1H)t, 3,34 (2H)s, 3,30 (1H)s, 2,30 (6H)s, 2,08 (3H)s, 1,62 (3H)s i 1,48 (3H)s. Analiza ta wskazuje, że produkt stanowi epimery 11,12-węglanu, 2'-acetylo-4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A.

W analogiczny sposób, stosując jako produkt wyjściowy 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 2'-propionylo-4'-dezoxy-4'-ketoerytromycyny wytwarza się 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 2'-propionylo-4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A i 11,12-węglan 2'-propionylo-4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A.

**Przykład XIV.** Roztwór 400 mg 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 2'-acetylo-4'-dezoxy-4'-aminoerytromycyny A w 20 ml metanolu miesza się w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, wlewa do 100 ml wody, dodaje 50 ml octanu etylu, alkalizuje do wartości pH 9,5 i oddziela fazę organiczną. Następnie warstwę wodną ponownie ekstrahuje się 50 ml świeżego octanu etylu, łączy oba wyciągi, suszy je nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując

392 mg pianistego produktu o barwie białej. Produkt ten rozpuszcza się w eterze dwuetylowym i poddaje krystalizacji w temperaturze pokojowej, pocierając ścianę naczynia szklanym pręcikiem. Po upływie 30 minut krystaliczny osad odsąca się i suszy, otrzymując 123 mg produktu, który jest identyczny z produktem wytworzonym w sposób opisany w przykładzie XVI. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3,26 (3H)s, 2,32 (6H)s, 1,61 (3H)s, i 1,44 (3H)s. Analiza ta wskazuje, że produkt ten jest jednym epimerem 11,12-węglanu 4'-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A.

Ług macierzysty po krystalizacji wyżej wymienionego związku odparowuje się do sucha, otrzymując 244 mg pianistego produktu, identycznego z produktem wytworzonym w sposób opisany w przykładzie XI. Analiza NMR tego produktu wykazuje, że jest to mieszanina epimerów 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A.

Przykład XV. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXII, przez metanolizę 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 2'-propionilo-4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A wytwarza się 11,12-węglan 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A i 11,12-węglan 6,9-hemiketalu 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A.

Przykład XVI. 8 g epimerycznej mieszaniny 11,12-węglanu 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A z niekrystalicznego produktu opisanego w przykładzie XI rozpuszcza się w 50 ml eteru dwuetylowego i poddaje krystalizacji, pocierając ściankę naczynia szklanym pręcikiem. Po upływie 20 minut odsąca się krystaliczny produkt i suszy, uzyskując 1,91 g produktu o temperaturze topnienia 198,5–200°C. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 3,26 (3H)s, 2,30 (6H)s, 1,61 (3H)s i 1,45 (3H)s. Wyniki analizy wskazują, że ten krystaliczny produkt jest jednym epimerem 11,12-węglanu 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A i jest identyczny ze związkiem wytworzonym w sposób podany w przykładzie XIV.

Przykład XVII. 1,0 g epimeru otrzymanego w sposób opisany w przykładzie XVI rozpuszcza się w 20 ml acetonu i ogrzewa na łaźni parowej aż do osiągnięcia stanu wrzenia, po czym dodaje się 25 ml wody i otrzymany roztwór miesza w temperaturze pokojowej. Po upływie 1 godziny odsąca się wytworzony osad, otrzymując 581 mg produktu o temperaturze topnienia 147–149°C. NMR 100 Mz ( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 5,12 (1H)d, 3,30 (3H)s, 2,30 (6H)s, 1,62 (3H)s, i 1,36 (3H)s. Wyniki analizy wskazują, że produkt jest jednym epimerem 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny A i jest on identyczny z epimerem otrzymanym z frakcji 24–36 w przykładzie XII.

Przykład XVIII. 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyna A.

20 g 4''-dezoxy-4''-ketoerytromycyny A, 31,6 g octanu amonowego i 10 g 10% palladu na węglu drzewnym miesza się w 200 ml metanolu i wytrząsa w pokojowej temperaturze w ciągu nocy w atmosferze wodoru o początkowym ciśnieniu 466,5 Pa. Następnie odsąca się zużyty katalizator, przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wytrząsa z wodą i chloroformem przy wartości pH 5,5. Warstwę organiczną oddziela się, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 19 g pianistej pozostałości o barwie białej. Pozostałość tę rozciera się z 150 ml eteru dwuetylowego w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut i odsąca osad, otrzymując po wysuszeniu 9,45 g jednego epimeru, który nie różni się od produktu wytworzonego w sposób opisany w przykładzie VII. Przesącz

po krystalizacji produktu odparowuje się do sucha, otrzymując 6,89 g produktu będącego drugim epimerem i zawierającego pewną ilość zanieczyszczeń.

Przykład XIX. 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyna.

2 g 4''-dezoxy-4''-ketoerytromycyny A, 3,1 g octanu amonowego i 2,0 g niklu Raneya w 50 ml metanolu wytrząsa się w ciągu nocy w pokojowej temperaturze w atmosferze wodoru pod początkowym ciśnieniem 466,5 Pa, po czym dodaje się 3,16 g octanu amonowego i 2,0 g niklu Raneya i kontynuuje uwodornianie w ciągu dalszych 5 godzin. Następnie mieszaninę przesącza się, przesącz odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość dodaje się mieszając do mieszaniny wody z chloroformem i wartość pH mieszaniny, wynosząca 6,4, doprowadza się do 5,5. Fazę wodną oddziela się, alkalizuje do wartości pH 9,6, ekstrahuje świeżym chloroformem, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,02 g produktu o konsystencji piany zabarwianej na żółto. Produkt ten zawiera głównie izomer, którego konfiguracja przy pozycji 4'' jest różna od konfiguracji w tej pozycji w związku wytworzonym w sposób opisany w przykładzie VII.

Przykład XX. 2'-acetylo-4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyna B.

Do roztworu 4,5 g 2'-acetylo-4''-dezoxy-4''-ketoerytromycyny B (opis patentowy St. Zj. Am. nr 3 884 903) w 45 ml izopropanolu dodaje się mieszając w atmosferze azotu 4,66 g suchego octanu sodowego i po upływie 10 minut do mieszaniny splukuje się za pomocą 10 ml izopropanolu 376 mg cyjanoborowodoru sodowego i miesza w pokojowej temperaturze w ciągu nocy. Otrzymany roztwór o barwie jasnożółtej wlewa się do 400 ml wody i doprowadza wartość pH roztworu do 6,0, po czym roztwór ten ekstrahuje się kolejno przy wartościach pH 6, 7, 7,5, 8, 9 i 10, stosując do każdej ekstrakcji 250 ml eteru dwuetylowego. Wyciągi przy wartościach pH 8, 9 i 10 łączy się, płucze 250 ml świeżej wody. Oddzieloną warstwę wodną ekstrahuje się 100 ml eteru przy wartości pH = 7, 100 ml octanu etylu przy tej samej wartości pH, 100 ml eteru i następnie 100 ml octanu etylu przy wartości pH = 7,5 i 100 ml octanu etylu przy wartościach pH 8, 9 i 10. Wyciągi w octanie etylu otrzymane przy wartościach pH 9 i 10 łączy się, płucze nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy nad siarczanem sodowym, i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, otrzymując mieszaninę epimerów 2'-acetylo-4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny B w postaci pianistego produktu o barwie kremowej.

W analogiczny sposób z 4''-dezoxy-4''-ketoerytromycyny B wytwarza się 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycynę B.

Przykład XXI. 4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyna B.

Roztwór 4,34 g 2'-acetylo-4''-dezoxy-4''-aminoerytromycyny B w 100 ml metanolu miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu nocy, po czym odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pianistą pozostałość traktuje mieszaniną 100 ml chloroformu z 100 ml wody. Wartość pH wodnej warstwy doprowadza się do 9,5, oddziela warstwę organiczną, miesza ją z wodą i zakwasza do wartości pH 4,0. Następnie wartość pH wodnej warstwy doprowadza się przez dodawanie zasady do 5, 6, 7, 8 i 9 i przy każdej z tych wartości ekstrahuje się świeżym chloroformem. Wyciągi przy wartościach pH 6 i 7, zawierające główną część produktu, łączy się i przy wartości pH 4 traktuje świeżą wodą. Wartość pH wodnej warstwy ponownie doprowadza się do 5, 6 i 7 i przy każdej z tych war-

tości ekstrahuje roztwór świeżym chloroformem. Wyciąg przy wartości pH = 6 suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując mieszaninę epimerów 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny B.

Przykład XXII. Sól addycyjna kwasu asparagino-wego 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny A.

Związek ten wytwarza się w ten sposób, że do roztworu 1,0 g 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny A w 6 ml acetonu, ogrzanego do temperatury 40°C, dodaje się 20 ml wody i następnie 175 mg kwasu L-asparaginowego, po czym mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, przesącza na gorąco i z przesącza odparowuje aceton. Z pozostałości otrzymuje się przez wymrażanie 1,1 g produktu stałego o białej barwie.

Przykład XXIII. Dwuchlorowodorek 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny A.

Do 7,58 g 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny w 50 ml bezwodnego octanu etylu dodaje się 20 ml 1n roztworu HCl w octanie etylu i mieszaninę odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozciera z eterem otrzymując żądany związek.

W analogiczny sposób inne związki wytworzone sposobem według wynalazku przeprowadza się w ich sole addycyjne z dwiema cząsteczkami jednozasadowego kwasu.

Przykład XXIV. Chlorowodorek 11,12-węglanu 6,9-hemiketalu 4''-dezo-ksy-4''-aminoerytromycyny.

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXIII, ale stosując 10 ml 1n roztworu chlorowodoru w octanie etylu, wytwarza się jednochlorowodorek wyżej wymienionego estru. Podobnie, też wytwarza się inne sole addycyjne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, zawierające 1 mol jednozasadowego kwasu na 1 mol pochodnej erytromycyny.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, albo R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-, gdy R' oznacza grupę CH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, przy czym gdy R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, R również oznacza atom wodoru oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza grupę =N-OH lub =N-OCOCH<sub>3</sub>, poddaje się katalitycznej redukcji, a następnie otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, Y oznacza grupę =N-OH lub =N-OCOCH<sub>3</sub>, poddaje się katalitycznej redukcji, a następnie otrzymane związki hydrolizuje się i ewentualnie przekształca w sole addycyjne z kwasami.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, gdy R' oznacza grupę CH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, Y oznacza grupę =N-OH lub =N-OCOCH<sub>3</sub>, poddaje się katalitycznej redukcji, a następnie otrzymane związki acyluje się i ewentualnie przekształca w sole addycyjne z kwasami.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, albo R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-, gdy R' oznacza grupę OH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, przy czym gdy R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, R również oznacza atom wodoru oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza atom tlenu, poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza grupę =NH poddaje się redukcji za pomocą wodorku metalu, a następnie otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza grupę =NH, poddaje się redukcji za pomocą wodorku metalu, a następnie otrzymany związek hydrolizuje się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.

6. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, gdy R' oznacza grupę OH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, Y oznacza atom tlenu, poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza grupę =NH, poddaje się redukcji za pomocą wodorku metalu, a następnie otrzymany związek acyluje się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.

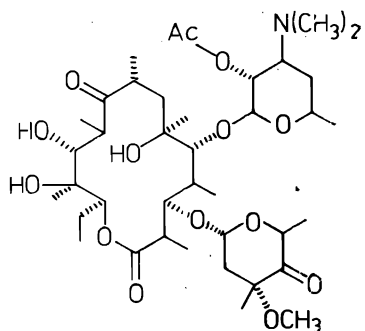
7. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezo-ksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atom wodoru lub rodnik alkanoilowy o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, albo R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> razem oznaczają grupę -C(O)-, gdy R' oznacza grupę OH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest



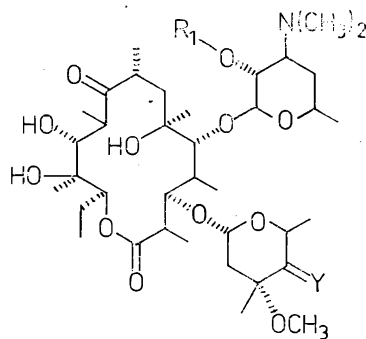
17

przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, przy czym gdy R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru, R również oznacza atom wodoru oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R', R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza atom tlenu, poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza grupę =NH poddaje się redukcji na drodze uwodornienia katalicznego, a następnie otrzymany związek ewentualnie przekształca się w sól addycyjną z kwasem.

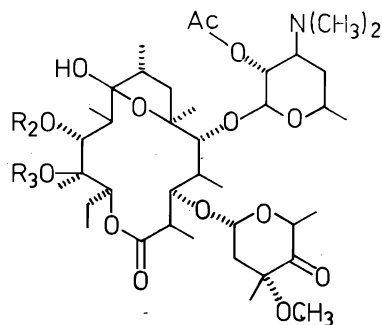
8. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezoksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu, poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu



WZÓR 1



WZÓR 1a

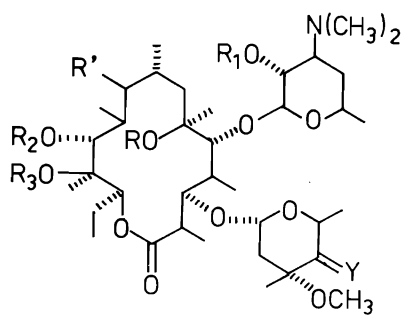


WZÓR 2

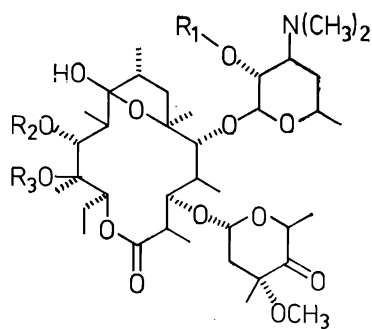
18

alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza grupę =NH poddaje się redukcji na drodze uwodornienia katalicznego, a następnie otrzymany związek hydrolizuje się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.

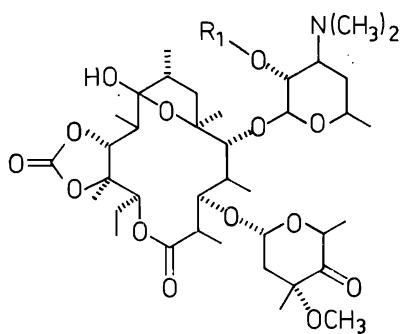
9. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4''-dezoksy-4-aminoerytromycyny A o wzorze ogólnym 3a, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkanoilowe o 2—3 atomach węgla, R<sub>3</sub> oznacza atom wodoru, gdy R' oznacza grupę OH, R oznacza wiązanie z atomem węgla, do którego jest przyłączone R' albo gdy R' oznacza =0, R oznacza atom wodoru, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1b, w którym R, R' i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają atomy wodoru, Y oznacza atom tlenu, poddaje się kondensacji z solą amonową kwasu alkanokarboksyłowego, wytworzony in situ związek o wzorze 1b, w którym Y oznacza =NH poddaje się redukcji na drodze uwodornienia katalicznego, a następnie otrzymany związek acyluje się i ewentualnie przekształca w sól addycyjną z kwasem.



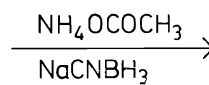
WZOR 1b



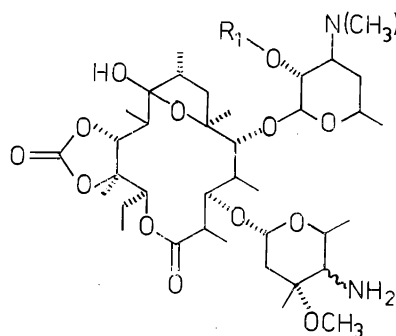
WZOR 2a



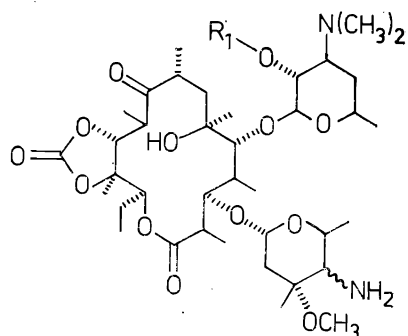
WZOR 2a



SCHEMAT

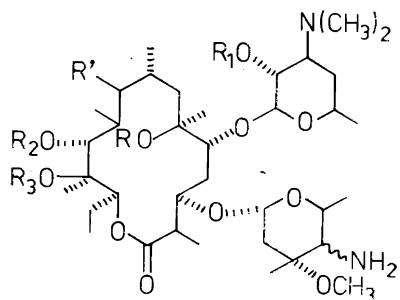


WZOR 3

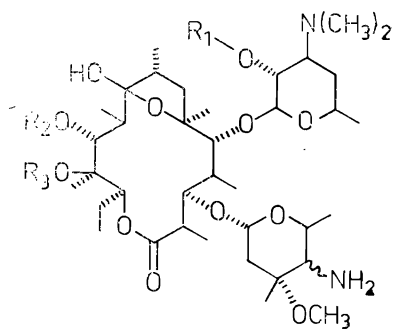


WZOR 4

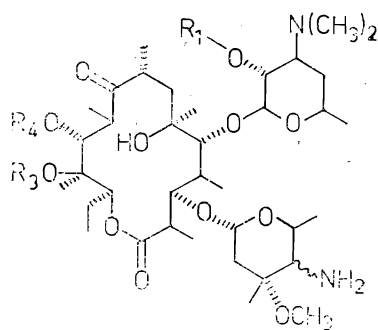
SCHEMAT cd.



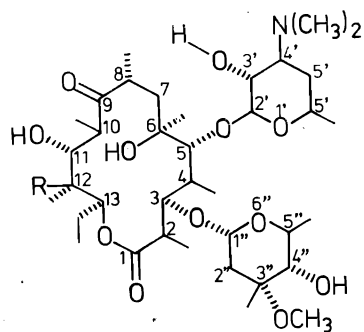
WZOR 3a



WZOR 3



WZOR 4



WZOR 5