

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

56924

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 25

Zgłoszono: 19.XI.1966 (P 117 477)

Pierwszeństwo: _____

MKP C 07 d 21/60

Opublikowano: 10.III.1969

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Halina Bojarska-Dahlig, mgr Wojciech Sławiński, Zdzisław Szyпка

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania estrów erytromycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania estrów erytromycyny o wzorze 1, w którym Er oznacza resztę erytromycyny, a R i R₁, jednako-
we lub różne, oznaczają atom wodoru, chlorow-
ca, grupę alkilową, alkoksylową, hydroksylową,
arylową i alkiloarylową.

Znane jest otrzymywanie estrów erytromycyny z różnymi kwasami karboksylowymi alifatycznymi i aromatycznymi. Związki te otrzymuje się przez estryfikację grupy hydroksylowej dezozaminy. Same estry lub ich pochodne wykazywały w wielu przypadkach właściwości korzystniejsze od antybiotyku wyjściowego.

Związkiem, który powszechnie wszedł do lecznictwa jest laurylosiarczan estru propionowego erytromycyny (PELS). Brytyjski opis patentowy nr 753742 wspomina o estrach erytromycyny i kwasów pirydynokarboksylowych, lecz są to kwaśne, zawierające w pierścieniu pirydynowym wolną grupę karboksylową, estry kwasów pirydynodwukarboksylowych, a mianowicie estry kwasu chinolinowego i cynchomeronowego. Estry te otrzymuje się na drodze reakcji erytromycyny z bezwodnikami wymienionych kwasów pirydino-o-dwukarboksylowych, będących bezwodnikami wewnętrznymi.

Celem wynalazku jest opracowanie nowych pochodnych erytromycyny, nadających się do zastosowania w lecznictwie bądź bezpośrednio, bądź

2

jako substancje wyjściowe do dalszych modyfikacji cząsteczki erytromycyny.

Stwierdzono, że przez wprowadzenie do cząsteczki erytromycyny pierścienia pirydynowego podstawionego grupą karboksylową otrzymuje się nowe pochodne erytromycyny. Stwarza to nowe możliwości czwartorzędowania, a także dodatkowego wiązania cząsteczek kwasów przez atom azotu. Otrzymane estry posiadają działanie charakterystyczne dla antybiotyków i aktywność zbliżoną do antybiotyku macierzystego przy występowaniu w niektórych przypadkach mniejszej toksyczności ostrej. Niektóre związki otrzymane sposobem według wynalazku są pozbawione gorzkiego smaku.

Według wynalazku na roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym działa się chlorkiem kwasu pirydynokarboksylowego o wzorze 2, w którym R i R₁ mają znaczenie wyżej podane, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, lub bezwodnikiem kwasu o wzorze 2.

Jako chlorki kwasów pirydynokarboksylowych stosuje się zwłaszcza chlorek pikolinoilu i jego podstawione pochodne, chlorek nikotyloilu i jego podstawione pochodne jak na przykład chlorek 2-chloronikotynoilu, chlorek 5-bromonikotynoilu, chlorek 2-butoksynikotynoilu, chlorek 2-hydroksynikotynoilu, chlorek 6-hydroksynikotynoilu, chlorek izonikotynoilu i jego podstawione pochodne jak na przykład chlorek 2-chloroizonikotynoilu, chlorek 2,6-dwuchloroizonikotynoilu, chlorek 2-

-metoksyizyonikotynoilu, chlorek 2-etoksyizyonikotynoilu, chlorek 2-propoksyizyonikotynoilu, chlorek 2-butoksyizyonikotynoilu, chlorek 2,6-dwometoksyizyonikotynoilu, chlorek 2,6-dwuetoksyizyonikotynoilu, chlorek 2,6-dwupropoksyizyonikotynoilu, chlorek 2,6-dwuizopropoksyizyonikotynoilu, chlorek 2,6-dwubutoksyizyonikotynoilu i chlorek 2-metyloizyonikotynoilu.

Jako bezwodniki kwasów pirydynokarboksylowych stosuje się zwłaszcza bezwodnik nikotynowy, bezwodnik izonikotynowy i ich podstawione pochodne.

Przykład I. Do roztworu 7,5 g (0,01 mola) erytromycyny w 150 ml acetonu dodano 6 g NaHCO_3 , następnie wkroplono roztwór 2,3 g (0,01 mola) bezwodnika nikotynowego w 75 ml acetonu w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną utrzymywano dalej w tej temperaturze przez 45 minut, po czym pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem większość acetonu, a z pozostałości wytrącono osad przez dodanie wody. Otrzymano 4,2 g nikotynianu erytromycyny (50% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 204—208°C.

Przykład II. Do roztworu 7,5 g (0,01 mola) erytromycyny w 75 ml acetonu dodano 2 g NaHCO_3 , następnie wkroplono roztwór 2,2 g (0,01 mola) chlorku 5-bromonikotynoilu w 15 ml acetonu w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną utrzymywano dalej w tej temperaturze przez 45 minut, po czym pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony osad odsączono a następnie odmyto wodą od soli nieorganicznych. Otrzymano 8,0 g 5-bromonikotynianu erytromycyny (88% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 213—218°C.

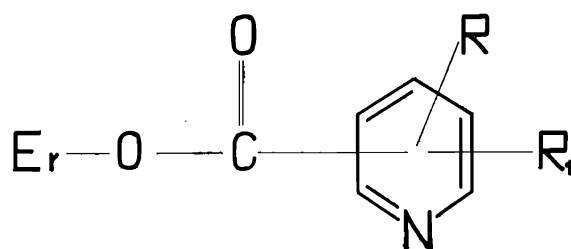
Przykład III. Do roztworu 7,5 g (0,01 mola) erytromycyny w 150 ml acetonu dodano 2,5 g NaHCO_3 , następnie wkroplono roztwór 1,6 g (0,01 mola) chlorku 2-hydroksynikotynoilu w 40 ml acetonu w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną utrzymywano dalej w tej temperaturze przez 45 minut, po czym pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem większość acetonu, a z pozostałości wytrącono osad przez dodanie wody. Otrzymano 4,3 g 2-hydroksynikotynianu erytromycyny (50% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 131—135°C.

Przykład IV. Do roztworu 7,5 g (0,01 mola) erytromycyny w 150 ml acetonu dodano 2,5 g NaHCO_3 , następnie wkroplono roztwór 2,2 g (0,01 mola) chlorku 2-butoksyizyonikotynoilu w 40 ml acetonu w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną utrzymywano dalej w tej temperaturze przez 45 minut, po czym pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem większość acetonu, a z pozostałości wytrącono osad przez dodanie wody. Otrzymano 8,0 g 2-butoksyizyonikotynianu erytromycyny (88% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 107—112°C.

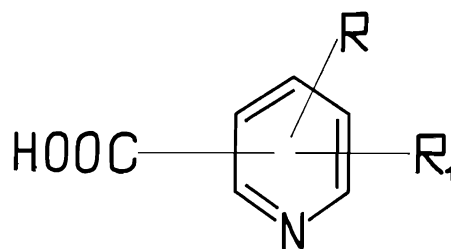
Przykład V. Do roztworu 7,5 g (0,01 mola) erytromycyny w 150 ml acetonu dodano 3 g NaHCO_3 , następnie wkroplono roztwór 2,2 g (0,0125 mola) chlorku 2-chloroizyonikotynoilu w 30 ml acetonu w temperaturze 40°C, mieszaninę reakcyjną utrzymywano dalej w tej temperaturze przez 45 minut, po czym pozostawiono na kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem większość acetonu, a z pozostałości wytrącono osad przez dodanie wody. Otrzymano 5,6 g 2-chloroizyonikotynianu erytromycyny (64% wydajności teoretycznej) temperatura topnienia 207—209°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania estrów erytromycyny o wzorze 1, w którym Er oznacza resztę erytromycyny, a R i R_1 , jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, chlorowca, grupę alkilową, alkoksylową, hydroksylową, aryłową i alkilaryłową, **znamienny tym**, że na roztwór erytromycyny w rozpuszczalniku organicznym działa się chlorkiem kwasu pirydynokarboksylowego o wzorze 2, w którym R i R_1 mają znaczenie wyżej podane, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, lub bezwodnikiem kwasu o wzorze 2.
2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako chlorek kwasu pirydynokarboksylowego o wzorze 2 stosuje się chlorek pikolinoilu, chlorek nikotynoilu i chlorek izonikotynoilu, jak też ich podstawione pochodne.
3. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że jako bezwodnik kwasu pirydynokarboksylowego o wzorze 2 stosuje się bezwodnik nikotynowy, bezwodnik izonikotynowy i ich podstawione pochodne.



Wzór 1



Wzór 2