



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 42239

Kl. 30 h, 6

Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc*)

Paryż, Francja

Sposób otrzymywania estrów spiramycyn i hydrospiramycyn

Patent trwa od dnia 22 listopada 1956 r.

Pierwszeństwo: 1 grudnia 1955 r. (Francja).

Wynalazek niniejszy dotyczy sposobu otrzymywania nowych estrów działających terapeutycznie.

Estry te otrzymuje się z antybiotyków typu spiramycyny i z jedno- lub dwukarboksylowych kwasów alifatycznych lub aromatycznych jedno- lub dwucyklicznych. W przypadku gdy kwas jest dwuzasadowy, wówczas jedna z reszt kwasowych może być zestryfikowana resztą węglowodorową inną aniżeli resztą jednej z spiramycyn.

Jako antybiotyki typu spiramycyny uważa się spiramycynę otrzymywaną na przykład sposobem opisanym w patencie niemieckim nr 961655 jak i jej składowe spiramycyny I, II i III oraz ich produkty uwodornienia (hydrospiramycyny).

Antybiotyki typu spiramycyny posiadają cztery reszty dające się estryfikować. Estryfikacji można poddawać dowolną ilość reszt, co regulu-

je się dobraniem odpowiednich proporcji stosowanych odczynników. Według wynalazku nowe estry otrzymuje się przez acylowanie antybiotyków typu spiramycyny, najlepiej za pośrednictwem chlorku lub bezwodnika kwasowego. Reakcję przeprowadza się w normalnej temperaturze, co upraszcza sposób postępowania lub w temperaturze podwyższonej, co znów przyspiesza reakcję. Nie jest celowe jednak prowadzenie reakcji w temperaturze wyższej od 120°C, ponieważ w tych warunkach antybiotyki wyjściowe mogą się częściowo rozłożyć, co pociąga za sobą straty.

Reakcję przeprowadza się w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub bez niego, najlepiej w obecności związku zasadowego, rozpuszczonego lub znajdującego się w zawiesinie w tym środowisku, przy czym stosuje się odczynniki w ilości teoretycznej albo w małym nadmiarze jednego składnika w stosunku do drugiego.

*) Właściciel patentu oświadczył, że tworcą wynalazku jest Serge Tchelitcheff.

Do składników zasadowych, które można zastosować, należą na przykład węglany lub dwuwęglany alkaliczne, aminy trzeciorzędowe, trzeciorzędowe zasady heterocykliczne jak pirydyna lub alkilopirydyna.

Nowe pochodne wykazują czynność antybiotyków typu spiramycyny z tą korzyścią, że są praktycznie pozbawione smaku.

Poniższe przykłady, nie ograniczające sposobu według wynalazku, wyjaśniają bliżej praktycznie jego przeprowadzenie. W przykładach tych „spiramycyna” oznacza mieszaninę otrzymaną według wspomnianego wyżej patentu: „czterohydrospiramycyna”, produkt uwodornienia spiramycyny. Temperatury topnienia zostały oznaczone na bloku Koflera.

Przykład I. Do roztworu 9,5 kg spiramycyny w 60 ml bezwodnego, wolnego od alkoholu acetonu dodaje się 15 g suchego dwuwęglanu sodowego i 4,5 g chloromrówczanu etylowego. Po trzech godzinach mieszania odsącza się substancję stałą. Po odparowaniu acetonu otrzymuje się 11 g produktu, który po rekrystalizacji z mieszaniny toluenu i cykloheksanu posiada następujące dane: temperaturę topnienia 160—165°C, (α) $D_{27}^{20} = -95,50$ ($c = 1$, w metanolu). Analiza otrzymanego produktu wykazała, że jest to jednoetoksyformylospiramycyna o wzorze sumarycznym: $C_{51}H_{86}O_{18}N_2$.

Przykład II. Do roztworu 9,5 g spiramycyny w 60 ml bezwodnego acetonu dodaje się 15 g suchego węglanu sodowego i 5,6 g chlorku benzylu. Po trzech godzinach mieszania odsącza się produkt stały. Po odparowaniu acetonu otrzymuje się 12 g produktu, o temperaturze topnienia 90—95°C, (α) $D_{27}^{20} = -730$ ($c = 1$, w metanolu).

Analiza wykazała, że otrzymano związek identyczny z czterobenzylspiramycyną o wzorze sumarycznym: $C_{76}H_{96}O_{20}N_2$.

Przykład III. Do roztworu 9,5 g spiramycyny w 60 ml toluenu dodaje się 2,2 g bezwodnej trójetyloaminy a następnie 6,1 g chlorku stearylu. Po dwóch godzinach odsącza się produkt stały. Po usunięciu toluenu otrzymuje się 15 g dwustearylospiramycyny o temperaturze topnienia 50°C.

Przykład IV. Postępuje się jak w przykładzie III z tym, że stosuje się 1,1 g trójetyloaminy i 3 g chlorku stearylu. Otrzymuje się 12 g jednostearylospiramycyny o temperaturze

topnienia 75—80°C, (α) $D_{27}^{20} = -690$ ($c = 1$, w metanolu) o wzorze sumarycznym:



Przykład V. Roztwór 2 g spiramycyny w 40 ml bezwodnika kwasu octowego i 0,1 ml pirydyny pozostawia się w spokoju w temperaturze normalnej przez trzy dni. Następnie mieszaninę wylewa się na 200 g lodu a po ukończeniu hydrolizy, roztwór doprowadza się do pH=7, za pomocą roztworu ługu sodowego ($d=1,33$). Wytrącony związek przemywa się 5 ml wody i suszy w próżni. Otrzymuje się w ten sposób 2,2 g trójacetylospiramycyny o temperaturze topnienia 145—147°C, (α) $D_{27}^{20} = -99^{\circ}$ ($c = 1$, w metanolu), którą można przekrystalizować z eteru naftowego.

Przykład VI. Mieszaninę 0,5 g czterohydrospiramycyny, 10 ml bezwodnika kwasu octowego i 0,25 ml pirydyny pozostawia się w spokoju przez 24 godziny. Następnie wylewa się ją na 50 g lodu, alkalizuje za pomocą 20 ml roztworu ługu ($d = 1,33$) do pH = 8, a otrzymany biały osad suszy się. Otrzymuje się 0,5 g trójacetyloczterohydrospiramycyny, którą można rekrystalizować z eteru naftowego i która topi się wówczas w 120—124°C.

Przykład VII. Do roztworu 3,1 g czterohydrospiramycyny w 40 ml toluenu dodaje się 0,5 g bezwodnej trójetyloaminy a potem 0,5 g chloromrówczanu etylowego. Mieszaninę pozostawia się przez 24 godziny, a następnie suszy się chlorowodorek trójetyloaminy i usuwa toluen. Otrzymuje się 3,2 g jednoetoksyformyloczterohydrospiramycyny, którą można przekrystalizować z mieszaniny cykloheksanu i eteru naftowego użytych w równych częściach i która topi się wówczas w temperaturze (102—106°C, (α) $D_{18}^{20} = -74^{\circ}$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład VIII. Postępuje się jak w przykładzie VI, wychodząc z 0,5 spiramycyny I. Otrzymuje się 0,46 g trójacetylospiramycyny I o temperaturze topnienia 142—143°C.

Przykład IX. Postępuje się jak w przykładzie VI, wychodząc z 0,5 g spiramycyny II. Otrzymuje się 0,45 g trójacetylospiramycyny II o temperaturze topnienia 140—141°C.

Przykład X. Postępuje się jak w przykładzie VI, wychodząc z 0,5 g spiramycyny III. Otrzymuje się 0,38 g trójacetylospiramycyny III o temperaturze topnienia 144°C.

Przykład XI. Postępuje się jak w przykładzie VII, wychodząc z 3,1 g spiramycyny I. Otrzymuje się 3,2 g jednoetoksyformylospiramycyny I o temperaturze topnienia 155–160°C i $(\alpha) D_{26}^{25} = -92^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie II, wychodząc z 3,1 g spiramycyny II. Otrzymuje się 3,2 g jednoetoksyformylospiramycyny II o temperaturze topnienia 145–150°C, $(\alpha) D_{26}^{25} = -86^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie VII, wychodząc z 3,1 g spiramycyny III. Otrzymuje się 3,2 g jednoetoksyformylospiramycyny III o temperaturze topnienia 130–135°C, $(\alpha) D_{18}^{15} = -75^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład XIV. Roztwór 9,25 g spiramycyny zasadowej i 1,00 g bezwodnika kwasu bursztynowego w 100 ml octanu etylowego pozostawia się w spokoju przez 24 godziny w temperaturze normalnej. Bezwodnik przereagowuje całkowicie. Rozpuszczalnik odparowuje się. Otrzymuje się 10,1 g jednosukcynilospiramycyny w postaci proszku koloru kremowego, łatwo rozpuszczalnego w wodzie. Temperatura topnienia 150–155°C, $(\alpha) D_{19}^{18} = -99^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład XV. Postępuje się jak wyżej z tym, że reakcji poddaje się 9,25 g spiramycy-

ny i 2,00 g bezwodnika kwasu bursztynowego. Otrzymuje się 10,9 g dwusukcynilospiramycyny o temperaturze topnienia 150–155°C, $(\alpha) D_{19}^{18} = -93^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Przykład XVI. Mieszaninę 27,76 g spiramycyny zasadowej i 5,88 g bezwodnika kwasu maleinowego w 300 ml benzenu pozostawia się po rozpuszczeniu w spokoju przez 48 godzin. Tworzy się krystaliczny osad dwumaleilospiramycyny, który odsącza się i suszy. Otrzymuje się 30 g białego proszku o temperaturze topnienia 165–170°C, $(\alpha) D_{21}^{20} = -79^\circ$ ($c = 1$, w metanolu).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estrów spiramycyn i hydrospiramycyn, znamienny tym, że na spiramycyny i hydrospiramycyny działa się jedno- lub dwukarboksylowymi kwasami alifatycznymi lub aromatycznymi, jedno- lub dwucyklicznymi.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że zamiast kwasów stosuje się ich pochodne zdolne do reakcji.

Société des Usines Chimiques
Rhône-Poulenc

Zastępca: inż. Józef Felkner,
rzecznik patentowy