

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

87545

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.07.73 (P. 164359)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1977

MKP C07g 11/00

Int. Cl.² C07G 11/00

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Hanna Wojciechowska, Małgorzata Gumieniak, Maciej Smulkowski, Wojciech Gruszecki, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania acylowych pochodnych tetainy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania acylowych pochodnych tetainy.

Tetaina jest antybiotykiem o szerokim spektrum działania zarówno na organizmy gramujemne, jak i grammdodatnie oraz na inne drobnoustroje, przy czym dla wyższych organizmów jest mało toksyczna.

Podstawową wadą tetainy jest to, że ulega ona hydrolizie pod wpływem enzymów proteolitycznych oraz jest nietrwała w środowisku kwasów, zasad i w podwyższonej temperaturze. Ponadto, ulega ona inaktywacji pod wpływem działania substancji reaktywnych.

Dotychczas nie są znane acylowe pochodne tetainy, jak również sposób ich otrzymywania.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania acylowych pochodnych tetainy.

Sposób otrzymywania acylowych pochodnych tetainy według wynalazku polega na acylowaniu grupy aminowej tetainy pochodnymi α -aminokwasów z chronioną grupą aminową, zdolnymi do wytworzenia wiązania peptydowego i ewentualnym usunięciu ochrony grupy aminowej znanymi sposobami z uzyskanego produktu końcowego. Jako pochodne α -aminokwasów stosuje się zwłaszcza N-karboksybezwodniki lub chlorowodorki chlorków α -aminokwasów.

Zaletą acylowych pochodnych tetainy jest zwiększona odporność na działanie enzymów proteolitycznych.

2

Przykład I. 20 mg tetainy w postaci bezwodnej zawieszają się w 1 ml suchego dwumetyloformamidu i po wymieszaniu działa się 15 mg chlorowodorku kwasu D-/- α -aminofenylooctowego. Mieszaninę miesza się przez godzinę następnie dodaje 5 ml eteru i sączy wytrącony osad. W osadzie na drodze biochromatografii bibulowej stwierdza się obecność aktywnej plamy D(-) α -aminofenyloacetylu-tetainy obok tetainy i wyjściowego aminokwasu w ilościach śladowych.

Analiza po krystalizacji z mieszaniny wody i acetonu: $N_{obliczone} = 10,42$; $N_{znalezione} = 10,22$. Jon masowy na widmie spektrometrii masowej wykonany techniką „field desorption” 405.

Przykład II. 15 mg tetainy zawieszanej w 0,1 ml dwumetyloformamidu reaguje się z 10 mg N-karboksybezwodnikiem D-alaniny w obecności takiej ilości N-metylomorfoliny, aby pH roztworu nie przekraczało 9. Po godzinie odparowuje się próżniowo rozpuszczalnik. Za pomocą biochromatografii stwierdza się występowanie D-alanilotetainy w postaci głównego produktu.

Analiza po krystalizacji z mieszaniny wody i acetonu: $N_{obliczone} = 12,31$; $N_{znalezione} = 12,30$; Jon masowy 341.

Ponadto przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej i bibulowej wobec wzorów badano produkty enzymatycznego rozszczepiania otrzymanych

związków na składowe aminokwasy, wykonane zgodnie z publikacją Roczniki Chemii 40, 1195 (1966).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania acylowych pochodnych tetainy **znamienny tym**, że grupę aminową tetainy

acyluje się pochodnymi α -aminokwasów z chronioną grupą aminową, zdolnymi do wytwarzania wiązania peptydowego, zwłaszcza N-karboksybezwodnikami lub chlorowodorkami chlorków α -aminokwasów, a po uzyskaniu końcowego produktu ewentualnie usuwa się ochronę grupy aminowej znanymi sposobami.