



Oficjalny druk
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44948

Kl. 12 q, 6/01

Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára Rt

Budapeszt, Węgry

Sposób wytwarzania mikrobiologicznie czynnych pochodnych polipeptydowych

Patent trwa od dnia 26 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 5 czerwca 1958 r. (Węgry).

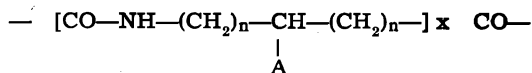
Wiadomo, że niektóre polipeptydy posiadają właściwości wirostatyczne i bakteriostatyczne. Chemoterapetyczne stosowanie tych polipeptydów jest jednak w wysokim stopniu utrudnione przez to, że zostają one złożone w wyższym organizmie przez enzymy proteolityczne w ciągu niewielu godzin.

Stwierdzono, że można wytworzyć polipeptydy o działaniu wirostatycznym, bakteriostatycznym lub bakteriobójczym odporne na enzymy proteolityczne, jeżeli dwuaminy monoacyluje się przy atomie azotu kwasami polipeptydopolikarboksylowymi zbudowanymi z kwasów aminodwukarboksylowych lub N-pochodnymi kwasów polipeptydopolikarboksylowych.

Jako substancje wyjściowe można stosować również dwuaminy. Można więc stosować alkilodwuaminy (np. etylenodwuaminę, putrescynę itd.), jak też pochodne tych związków, które

przy jednym z dwóch atomów są jedno lub dwu podstawione (np. dwoma alkilami), np. dwumetyloaminoetyloamina, etyloaminoetyloamina itd. Również z korzyścią stosuje się mieszaniny wymienionych dwuamin. Aminy można przerabiać w postaci wolnych zasad, albo w postaci ich wodzanów.

Jako drugi reagent stosuje się polipeptydy o ogólnym wzorze



— w którym A oznacza grupę kwasu karboksylowego albo pochodnej kwasu karboksylowego. Jak widać polipeptydy te, które składają się z członów kwasu aminodwukarboksylowego, posiadają w łańcuchu polipeptydowym wolne zdolne do reakcji grupy kwasu karboksylowego lub pochodnych kwasu karboksylowego.

Bardzo korzystnie można stosować polipeptydy zbudowane z alifatycznych kwasów aminodwukarboksylowych lub z odpowiednich pochodnych kwasów (np. kwasu asparaginowego, kwasu glutaminowego, kwasu aminoadypinowego itd.)

Zamiast kwasów polipeptydokarboksylowych korzystnie jest stosować jako substancje wyjściowe odpowiednie pochodne kwasów karboksylowych. Można stosować pochodne, które na ogół nadają się do acylowania amin, np. estry kwasów karboksylowych (jak np. estry alkilowe, bezwodniki, halogenki).

Przy przeprowadzaniu sposób według wynalazku można polipeptydy lub odpowiednie pochodne poddać bezpośrednio reakcji z dwuaminami, korzystnie podgrzewając mieszaninę. Jeżeli stosuje się liczne dwuaminy, których zdolność do reakcji może być różna, wówczas do polipeptydu wprowadza się składowe kolejno, odpowiednio do ich zdolności do reagowania. Okres czasu, który upływa podczas dodawania dwóch różnych dwuamin może wywrzeć wpływ na stosunek ilościowy składowej aminowej, związanej z łańcuchem polipeptydowym. Nadmiar amin można usunąć po reakcji przez destylację i (lub) przemycie za pomocą rozpuszczalnika organicznego. Korzystnie jest stosować dwuaminy w nadmiarze co najmniej pięciokrotnym w stosunku do grupy karboksylowych lub grup pochodnych kwasów karboksylowych cząsteczki polipeptydu.

Sposób zostaje bliżej opisany w przykładach. Przykład I. 9 g drobno sproszkowanego estru γ -etylowego kwasu α -poli-L-glutaminowego ogrzewa się z 50 ml jednowodnianu etylenodwuaminy w temperaturze 130°C na łaźni wodnej. Nierozpuszczalne części oddziela się przez odsączenie. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 300 ml etanolu, po czym produkt wytrąca 300 ml eteru, odwirowuje i przemycia eterem. Pochodną etylenodwuaminy kwasu α -poli-L-glutaminowego otrzymuje się w postaci białego proszku z wydajnością około 50%.

Przykład II. 4 g sproszkowanego estru γ -metylowego kwasu α -poli-L-glutaminowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 20 ml bezwodnej putrescyny w ciągu 1 godziny. Nadmiar putrescyny wymywa się 200 ml eteru. Produkt wypada w postaci białego proszku, który odwirowuje się i suszy w eksykatorze. Wydajność wynosi 50%.

Przykład III. 7,2 g kwasu DL-anhydropoliasparaginowego rozpuszcza się w 24 ml bezwodnej etylenodwuaminy i ogrzewa w ciągu 1,5

godziny do temperatury 60–70°C. Części nierozpuszczalne oddziela się przez odsączenie. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 200 ml etanolu, a zasadę wytrąca przez zadanie 200 ml eteru. Po odwirowaniu i przemyciu eterem otrzymuje się produkt w postaci proszku. Wydajność wynosi około 60%.

Przykład IV. 0,5 g estru α -metylowego kwasu γ -poli-D-glutaminowego rozpuszcza się w 3 ml etylenodwuaminy. Roztwór przechowuje się kilka dni w temperaturze pokojowej, po czym mieszaninę reakcyjną przerabia się jak w przykładzie I. Otrzymuje się 120 mg sproszkowanego produktu.

Przykład V. 10 g estru γ -metylowego kwasu α -poli-L-glutaminowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny z 30 ml N, N-dwuetyloaminoetyloaminą w temperaturze 140–160°C. Po ochłodzeniu z mieszaniny reakcyjnej usuwa się nadmiar aminy za pomocą eteru. Wydzielony biały produkt, w postaci proszku, przemycia się eterem i suszy. Wydajność wynosi około 80%.

Przykład VI. 5 g estru γ -metylowego kwasu α -poli-L-glutaminowego ogrzewa się do wrzenia z 15 g N, N-dwuetyloaminoetyloaminy, po czym do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 15 ml etylenodwuaminy. Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej w temperaturze 140–145°C w ciągu około 40 minut. Po ochłodzeniu wydzielony produkt przemycia się eterem i suszy. Wydajność wynosi około 50%.

Przykład VII. 25 g estru γ -metylowego kwasu α -poli-L-glutaminowego zawiesza się mieszając w 200 ml N, N-dwuetyloaminoetyloaminy, a mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 3 godzin na łaźni olejowej ogrzanej do 130–140°C. Nadmiar aminy odpędza się w próżni, pozostałość ekstrahuje trzykrotnie 200 ml eteru, a stałą pozostałość suszy się. W ten sposób otrzymuje się zasadowy produkt, który w stężeniu 20 g/ml hamuje rozwój *Staphylococcus Aureus* Wood i *Bacterium Subtilis*.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania mikrobiologicznie czynnych pochodnych polipeptydowych, znamienny tym, że dwuaminy (z wyjątkiem wodzianu etylenodwuaminy) monoacyluje się przy atomie azotu kwasami polipeptydopolikarboksylowymi zbudowanymi z kwasów dwuaminodwukarboksylowych lub pochodnymi kwasów polipeptydopolikarboksylowych (z wyjątkiem estru metylowego kwasu γ -poli-L-glutaminowego).

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się polipeptydy, które zbudowane są z alifatycznych kwasów aminodwukarboksylowych lub z pochodnych kwasów.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że stosuje się estry lub bezwodniki kwasów polipeptydopolikarboksylowych.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamienny tym, że acyluje się alifatyczne dwuaminy albo ich pochodne, które przy jednym atomie azotu zawierają jedną albo dwie grupy alkilowe.
5. Sposób według zastrz. 1 i 4, znamienny tym, że acyluje się mieszaninę wymienionych różnych dwuamin lub różne dwuaminy poddaje się reakcji w dowolnej kolejności z pochodną polipetydową.
6. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że stosuje się kwasy polipeptydopolikarboksylowe lub ich pochodne kwasowe zbudowane z kwasu asparaginowego, kwasu glutaminowego albo z członków kwasu aminoadypinowego.
7. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że na każdą zdolną do reakcji grupę karboksylową polipeptydu obecną w mieszaninie reakcyjnej działa się co najmniej 5 częściami dwuaminy.

Chinoín Gyógyszer-és Vegyészeti
Termékek Gyára Rt

Zastępca: mgr Józef Kamiński
rzecznik patentowy