



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.11.78 (P. 210856)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.10.80

Opis patentowy opublikowano: 25.11.1983

Int. Cl.³ C07H 15/08

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Leonard Falkowski, Jan Zieliński, Barbara Stefańska,
Elżbieta Bylec, Jerzy Golik, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych o wzorach ogólnych 1, 2 i 3, w których R oznacza resztę makrolidu polienowego, zaś R' oznacza alkil o 1—4 atomach węgla.

Dotychczas znane są z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 244 590 pochodne N-acetylowe oraz z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 4 093 796 pochodne N-glikozyłowe antybiotyków z grupy makrolidów polienowych, w których podstawnik związany jest nieodwracalnie z grupą aminową. N-acetylowe pochodne antybiotyków z grupy makrolidów polienowych otrzymuje się przez działanie na makrolid polienowy w rozpuszczalniku organicznym bezwodnikiem alifatycznego kwasu karboksylowego o długości łańcucha C₁—C₃.

Sposób otrzymywania N-glikozyłowych pochodnych makrolidów polienowych polega na kondensacji alifatycznej grupy aminowej makrolidu z mono- lub oligosacharydami szeregu aldoz lub ketoz, względnie z ich pochodnymi, zdolnymi do reagowania z grupą aminową antybiotyku, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub ich mieszaniny.

N-acylowe pochodne makrolidów polienowych wykazują znacznie niższą aktywność biologiczną w porównaniu z wyjściowymi antybiotykami. Natomiast niedogodnością, zarówno pochodnych N-acylowych jak i N-glikozyłowych jest duża

2

trwałość wiązania utworzonego między atomem azotu a podstawnikami. Uniemożliwia to odtworzenie wyjściowego antybiotyku, zarówno w płynach ustrojowych jak i metodami chemicznymi, a tym samym możliwość zastosowania w syntezie szeregu innych pochodnych.

Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza resztę makrolidu polienowego, według wynalazku polega na tym, że na makrolid polienowy w rozpuszczalniku organicznym działa się korzystnie nadmiarem molowym acetalu alkilowego N,N-dwumetyloformamidu w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub ich mieszaniny, całość miesza, a następnie uzyskany produkt wytrąca się z mieszaniny poreakcyjnej eterem etylowym i oczyszcza znanymi sposobami.

Jako makrolidy polienowe stosuje się polifunginę, amfoterycynę B, kandycydyne, nystatynę, aureofacyne, pimarycynę oraz rimocydynę.

Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się dwumetyloacetamid, acetonitryl, pirydynę, dwumetyloformamid lub ich mieszaninę.

Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych o wzorach ogólnych 2 i 3, w których R ma podane wyżej znaczenie, a R' oznacza alkil o 1—4 atomach węgla, według wynalazku polega na tym, że na makrolid polienowy w rozpuszczalniku orga-

nicznym działa się korzystnie nadmiarem molowym acetyloacetanem lub acetylooctanem etylu, całość miesza, a uzyskany produkt wytrąca z mieszaniny poreakcyjnej eterem etylowym i oczyszcza znany-
mi sposobami.

Jako makrolidy polienowe stosuje się polifunginę, amfoterycynę B, kandycydynę, nystatynę, aureofacynę, pimarycynę oraz rimocydynę.

Jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, alkohole alifatyczne o długości łańcucha C_1-C_4 lub ich mieszaninę.

Opisane wyżej N-podstawione pochodne antybiotyków z grupy makrolidów polienowych zachowują aktywność przeciwgrzybiczą wyjściowych antybiotyków, co ilustruje załączona do opisu tabela. Przedmiotowe związki stosowane są do syntezy amidów i estrów antybiotyków z grupy makrolidów polienowych.

Zaletą uzyskanych pochodnych jest możliwość usunięcia podstawnika z funkcji aminowej działaniem wody lub płynów ustrojowych, korzystnie roztworem wodnym węgla amonu, buforami o pH 4-5 lub aminami alifatycznymi. Umożliwia to otrzymanie innych pochodnych makrolidów polienowych jak: estry, amidy. Zaletą sposobu są dobre wydajności przy dużej prostocie technologicznej.

Przykład I. 0,5 g polifunginy o $E', = 650$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 5 ccm dwumetyloacetamidu, dodaje 0,5 ccm 20% roztworu dwuacetalu metylowego dwumetyloformamidu w acetonitrylu i miesza 60 minut w temperaturze 10°C. Otrzymaną N-(N',N'-dwumetyloamino)-metylenopolifunginę wytrąca się z mieszaniny poreakcyjnej 250 ccm eteru etylowego, rozpuszcza w 30 ccm butanolu, obmywa wodą, zaś roztwór butanolowy zagęszcza azeotropowo pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodatkiem eteru etylowego wytrąca osad N-(N',N'-dwumetyloamino)-metylenopolifunginy, przemywa heksanem i suszy. Uzyskuje się 0,45 g produktu o $E', = 720$ przy 40,5 kPa, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 1 g amfoterycyny B o $E', = 1400$ przy 50,9 kPa miesza się z 10 ccm dwumetyloacetamidu i dodaje 1,5 ccm 20% dwuacetalu metylowego dwumetyloformamidu w acetonitrylu. Całość miesza się 20 minut w temperaturze 20°C do uzyskania jednolitego roztworu i dalej postępuje, jak w przykładzie I. Uzyskuje się 0,8 g N-(N',N'-dwumetyloamino)-metylenoamfoterycyny B o $E', = 1300$ przy 50,9 kPa, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 1 g kandycydyny o $E', = 750$ przy 49,38 kPa miesza się z 15 ccm dwumetyloformamidu, dodaje 0,3 ccm dwuacetalu etylowego dwumetyloformamidu i miesza przez 30 minut w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania jak w przykładzie I. Otrzymano 0,7 g N-(N',N'-dwumetyloamino)-etylenokandycydyny o $E', = 850$ przy 49,38 kPa, co stanowi 70% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 1 g nystatyny o $E', = 850$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 10 ccm dwumetyloformamidu i dodaje 0,3 ccm dwuacetalu metylowego

dwumetyloformamidu. Całość miesza się 10 minut w temperaturze 20°C i postępuje analogicznie, jak w przykładzie I, uzyskując 0,85 g N-(N',N'-dwumetyloamino)-metylenonystatyny o $E', = 800$ przy 40,5 kPa co stanowi 85% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 0,5 g pimarycyny o $E', = 800$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 5 ccm dwumetyloformamidu i dodaje 0,15 ccm dwuacetalu metylowego dwumetyloformamidu. Całość miesza się 20 minut w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,4 g N-(N',N'-dwumetyloamono)-metylenopimarycyny o $E', = 760$ przy 40,5 kPa, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 0,5 g polifunginy o $E', = 650$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 5 ccm dwumetyloacetamidu, dodaje 0,25 ccm acetyloacetonu i miesza 1,5 godziny w temperaturze 40°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,35 g N-(penten-2-on-3-ylo-2)polifunginy o $E', = 970$ przy 40,5 kPa, co stanowi 70% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. 1 g rimocydyny o $E', = 800$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 5 ccm dwumetyloformamidu, dodaje 0,15 ccm acetyloacetonu i miesza 10 godzin w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,65 g N-(penten-2-on-3-ylo-2)-rimocydyny o $E', = 1400$ przy 40,5 kPa, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. 1 g nystatyny o $E', = 700$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w mieszaninie 5 ccm dwumetyloacetamidu i 5 ccm metanolu, dodaje 0,5 ccm acetyloacetonu i miesza 3 godziny w temperaturze 40°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,8 g N-(penten-2-on-3-ylo-2)-nystatyny o $E', = 900$ przy 40,5 kPa, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. 0,3 g aureofacyny o $E', = 600$ przy 50,9 kPa rozpuszcza się w 10 ccm dwumetyloacetamidu, dodaje 0,5 ccm acetyloacetonu i miesza 12 godzin w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,25 g N-(penten-2-on-3-ylo-2)-aureofacyny o $E', = 800$ przy 50,9 kPa, co stanowi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład X. 0,3 g kandycydyny o $E', = 400$ przy 50,9 kPa miesza się z 15 ccm dwumetyloformamidu, dodaje 0,5 ccm acetyloacetonu i całość miesza 12 godzin w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie I. Otrzymano 0,2 g N-(penten-2-on-3-ylo-2)-kandycydyny o $E', = 600$ przy 50,9 kPa, co stanowi 70% wydajności teoretycznej.

Przykład XI. 0,5 g polifunginy o $E', = 650$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 5 ccm dwumetyloacetamidu, dodaje 0,3 ccm acetylooctanu etylu i miesza 2 godziny w temperaturze 20°C. Następnie z mieszaniny poreakcyjnej wytrąca się osad eterem etylowym, przemywa go dwukrotnie eterem etylowym, heksanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 0,38 g N-(1-karboalkoksy)-propen-1-ylo-2-polifunginy o $E', = 950$ przy 40,5 kPa, co stanowi 50% wydajności teoretycznej.

Przykład XII. 0,3 g rimocydyny o $E', = 800$ przy 40,5 kPa rozpuszcza się w 3 ccm dwumetylo-

acetamidu, dodaje 0,15 ccm acetylooctanu etylu i miesza 4 godziny w temperaturze 20°C. Dalszy tok postępowania, jak w przykładzie XI. Otrzymano 0,15 g N-(1-karboalkoksy)-propen-1-ylo-2-rimocydyny o E', = 950 przy 40,5 kPa co stanowi 50% wydajności teoretycznej.

Tabela

Aktywności przeciwgrzybowe antybiotyków z grupy makrolidów polienowych oraz ich N-podstawionych pochodnych

Antybiotyk	Pochodna antybiotyku	IC ₅₀ *) (mcg/ml)
Polifungina	—	0,08
	DMA**)	0,28
	NPA***)	0,08
	NPO****)	0,15
Nystatyna	—	0,12
	DMA	0,45
	NPA	0,12
Pimarycyna	—	0,9
	DMA	3,5
Amfoterycyna B	—	0,03
	DMA	0,05
	NPA	0,035
	NPO	0,05
Kandycydyna	—	0,001
	DMA	0,05
	NPA	0,0015
Aureofacyna	—	0,0015
	NPA	0,002
Rimocydyna	—	1,5
	NPA	2,5
	NPO	3,0

*) IC₅₀ oznacza stężenie substancji hamującej w 50% wzrost *S. cerevisiae* ATC 9766 w standardowej pożywce płynnej według Sabouroda po 24 h w temperaturze 32°C.

***) DMA oznacza N-(N',N'-dwumetyloamino)-metylenopochodną makrolidu polienowego według wzoru ogólnego 1.

***) NPA oznacza N-(penten-2-on-3-ylo-2)-pochodną makrolidu polienowego według wzoru ogólnego 2.

****) NPO oznacza N-(1-karboalkoksy)-propen-1-ylo-2-pochodną makrolidu polienowego według wzoru ogólnego 3.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych o wzorze ogólnym 1 w którym R oznacza resztę makrolidu polienowego, **znamienny tym**, że na makrolid polienowy w rozpuszczalniku organicznym działa się korzystnie nadmiarem molarowym acetalu alkilowego N,N-dwumetyloformamidu w środowisku rozpuszczalnika organicznego lub ich mieszaniny, całość miesza, a następnie uzyskany produkt wytrąca się z mieszaniny poreakcyjnej eterem etylowym i oczyszcza znanymi sposobami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako makrolidy polienowe stosuje się polifunginę, amfoterycynę B, kandycydynę, nystatynę, pimarycynę, aureofacynę oraz rimocydynę.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się dwumetyloacetamid, acetonitryl, pirydynę, dwumetyloformamid lub ich mieszaninę.

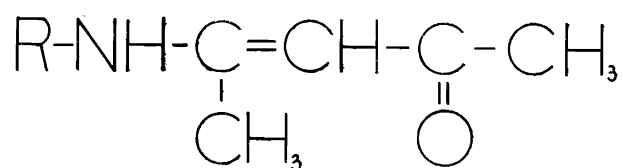
4. Sposób otrzymywania nowych N-podstawionych pochodnych antybiotyków z grupy makrolidów polienowych o wzorach ogólnych 2 i 3, w których R oznacza resztę makrolidu polienowego a R' oznacza alkil o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że na makrolid polienowy w rozpuszczalniku organicznym działa się korzystnie nadmiarem molarowym acetyloacetonem lub acetylooctanem etylu, całość miesza, zaś uzyskany produkt wytrąca z mieszaniny poreakcyjnej eterem etylowym i oczyszcza znanymi sposobami.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako makrolidy polienowe stosuje się polifunginę, amfoterycynę B, kandycydynę, nystatynę, pimarycynę, aureofacynę oraz rimocydynę.

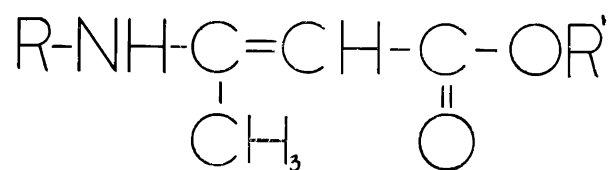
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się dwumetyloacetamid, dwumetyloformamid, pirydynę, alkohole alifatyczne o długości łańcucha C₁—C₄ lub ich mieszaninę.



wzór 1



wzór 2



wzór 3