



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszone: 10.XI.1962 (P 100 036)

Pierwszeństwo: 15.XI.1961 Wielka Brytania

Opublikowano: 20.XI.1965

Kl. 12 o, 25/01

MKP C 07 c 167/00

UKD

Twórca wynalazku: Wagn Ole Godtfredsen

Właściciel patentu: Lovens Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab,
Ballerup (Dania)

Sposób wytwarzania kwasu dwuwodorofuzydowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowego związku, który jest pochodną kwasu fuzydowego (zwanego poprzednio antybiotykiem ZN-6), a mianowicie kwasu dwuwodorofuzydowego i jego soli z zasadami.

Kwas dwuwodorofuzydowy posiada wzór cząsteczkowy $C_{31}H_{50}O_8$ i zawiera w cząsteczce układ pierścieniowy cyklopentenopolihydrofenantrenu podstawiony przez dwie grupy hydroksylowe, grupę acetoksyłową i cztery grupy metylowe i który w położeniu 17 jest połączony za pomocą podwójnego wiązania z atomem węgla kwasu 5-metyloheptanowego w położeniu α .

Kwas dwuwodorofuzydowy posiada przypuszczalnie wzór strukturalny przedstawiony na rysunku, w którym faliste linie wiązań wskazują, że jego stereoizomeryczna konfiguracja nie jest jeszcze ustalona z całkowitą pewnością.

Zrozumiałym więc jest, że kwas dwuwodorofuzydowy można wyprowadzić z kwasu fuzydowego przez wysycenie izolowanego podwójnego wiązania tego ostatniego.

Stosując znane sposoby wyosabniania otrzymuje się kwas dwuwodorofuzydowy w postaci jego krystalicznego wodzianu, zawierającego pół mola wody krystalicznej. Charakterystyczne właściwości tego wodzianu są następujące: temperatura topnienia: 182°C — 184°C ; skręcalność właściwa $[\alpha]_D^{20}$ (w chloroformie) — minus $1/2^{\circ}$; widmo w nadfiolecie (w etanolu); maksimum absorpcji

2

przy 220 m μ przy molowym współczynniku ekstynkcji 8300.

Kwas dwuwodorofuzydowy odznacza się widmem w zakresie podczerwieni przedstawionym na rysunku, z którego wynika, że wykazuje ono charakterystyczne pasma absorpcji w zakresie następujących częstotliwości wyrażonych w mikronach:

2,90 (grupa hydroksylowa)	8,85
5,82 (grupa karbonylowa)	9,31
7,82	9,53
7,95 (grupa acetoksyłowa)	9,71
	10,27

Kwas dwuwodorofuzydowy jest słabo rozpuszczalny w wodzie. Jednakże jako słaby kwas posiada on zdolność tworzenia licznych soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, przy czym wiele z tych soli może znaleźć zastosowanie w celach terapeutycznych. Takimi interesującymi pod względem terapeutycznym solami są rozpuszczalne w wodzie sole sodowe, potasowe i amonowe; sole z farmaceutycznie dopuszczalnymi aminami, takimi jak trójetyloamina, dwuetyloaminoetanol, piperidyna, morfolina, cykloheksyloamina i etanolaminy oraz sole słabo rozpuszczalne w wodzie, jak sole wapnia, magnezu, dwubenzoyloetylenodwuaminy, benzylo- β -fenyloetyloaminy i sole prokainowe.

Na podstawie przeprowadzonych prób stwierdzono, że kwas dwuwodorofuzydowy oraz jego sole odznaczają się znacznym działaniem przeciwbakte-

ryjnym wobec wielu mikroorganizmów chorobotwórczych.

Ponadto okazało się, że działanie na niektóre mikroorganizmy kwasu dwuwodorofuzydowego jest znacznie silniejsze od działania kwasu fuzydowego, jak to widać z następującej tablicy, w której podano w $\mu\text{g/ml}$ stężenie powodujące 50% zahamowania.

	Kwas fuzydowy $\mu\text{g/ml}$	Kwas dwuwodorofuzydowy $\mu\text{g/ml}$
C. diphtheriae	0,005	0,005
Staph. aureus (wrażliwy na penicylinę)	0,06	0,04
Staph. aureus (odporny na penicylinę)	0,045	0,025
Bacillus subtilis	0,17	0,08

Stwierdzono, że kwas dwuwodorofuzydowy można łatwo wytwarzać z kwasu fuzydowego jako substancji wyjściowej, przez wysycenie izolowanego wiązania podwójnego w tym ostatnim. W tym celu według wynalazku poddaje się kwas fuzydowy lub jego sól stopniowemu uwodornieniu w warunkach przyłączenia do cząsteczki kwasu fuzydowego dwóch atomów wodoru.

Uwodornienie podwójnego wiązania $C=C$ można przeprowadzać każdym ze znanych sposobów. Jednakże według wynalazku wiązanie podwójne wysyca się przez uwodornienie katalityczne, stosując w tym celu jako katalizator metal szlachetny, w postaci na przykład tlenku platyny; palladu na węglu aktywnym lub na węglanie potasu lub strontu, albo na innych nośnikach zdolnych do modyfikacji aktywności katalizatora w żądanym kierunku: ruten lub nikiel Raney'a.

Uwodornienie katalityczne prowadzi się korzystnie pod ciśnieniem atmosferycznym, lub pod nieznacznie podwyższonym ciśnieniem wodoru oraz w odpowiednim środowisku reakcyjnym, korzystnie w rozpuszczalniku dla kwasu fuzydowego, takim jak metanol, dioksan lub w 2-etoksymetanolu lub 2-etoksyetanolu, albo też w podobnych rozpuszczalnikach lub ich mieszaninach. W przypadku gdy jako substancje wyjściowe stosuje się niektóre sole kwasu fuzydowego, uwodornienie można prowadzić w środowisku wodnym lub w odpowiednich rozpuszczalnikach organicznych, takich jak niższe alkohole.

Uwodornienie można też prowadzić za pomocą elektrolizy. W tym przypadku korzystnie jest stosować wodny roztwór soli kwasu fuzydowego.

Zasadniczo proces uwodornienia może zachodzić w temperaturze pokojowej, lecz można również prowadzić uwodornianie w wyższych temperaturach, w okresie czasu potrzebnym do przeprowadzenia pożądanego selektywnego uwodornienia.

Wyodrębnienie kwasu dwuwodorofuzydowego lub jego soli po odsączeniu katalizatora przeprowadza się przez odparowanie rozpuszczalnika i przekrystalizowanie pozostałości z rozpuszczalnika takiego jak benzen lub eter, lub mieszaniny rozpuszczalników, na przykład mieszaniny acetonu

i heksanu; metanolu i wody; etanolu i wody; lub kwasu octowego i wody, w celu oczyszczenia otrzymanego kwasu dwuwodorofuzydowego lub jego soli. W razie potrzeby, wydzielony wolny kwas dwuwodorofuzydowy można następnie przeprowadzić w odpowiednią sól za pomocą znanych metod, takich jak zobojętnienie kwasu odpowiednią zasadą.

Ponadto stwierdzono, że kwas dwuwodorofuzydowy, posiadając również tak samo korzystny stopień resorpcji jak kwas fuzydowy jest mniej toksyczny od tego ostatniego i może być z dobrym skutkiem stosowany w leczeniu antybiotycznym pewnych chorób zakaźnych, w szczególności w leczeniu chorób wywołanych przez szczepy bakterii odporne na penicylinę. Do tego celu są szczególnie odpowiednie sole kwasu dwuwodorofuzydowego z zasadami, farmaceutycznie dopuszczalnymi.

Wspomniana wyżej niższa toksyczność kwasu dwuwodorofuzydowego została oznaczona na testach ze zwierzętami, w których lek badano na myszach wprowadzając go dożylnie, podskórnie lub doustnie. Wyniki przedstawia tablica, w której liczby odpowiadające LD_{50} wyrażone są w mg leku stosowanego na kg ciężaru ciała:

Sposób podawania	LD_{50}	mg/kg
	Sól sodowa kwasu fuzydowego	Sól sodowa kwasu dwuwodorofuzydowego
Dożylnie	205	180
Podskórnie	313	1.880
Doustnie	975 3.000	— 4.000

Rozpuszczalne w wodzie sole kwasu dwuwodorofuzydowego, a w szczególności sole sodowe i potasowe są odpowiednie do stosowania klinicznego.

Sole kwasu dwuwodorofuzydowego trudno rozpuszczalne w wodzie nadają się również do stosowania, na przykład mogą być wprowadzane w postaci zastrzyków zawiesiny w odpowiednim ośrodku ciekłym, ażeby utrzymać przez czas przedłużony poziom wymienionego antybiotyku we krwi.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Kwas dwuwodorofuzydowy. Roztwór 7,5 g kwasu fuzydowego w 50 ml 96%-owego etanolu wytrząsano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm. wodoru w obecności 1,5 g 5%-owego palladu na węglanie wapnia. W ciągu 40 minut zaadsorbowało się 370 ml wodoru i pochłanianie zostało zakończone. Katalizator usunięto, a z przesączu po wytrąceniu wodą otrzymano 7,4 g produktu o temperaturze topnienia $182-184^{\circ}\text{C}$. Dla celów analitycznych próbkę przekrystalizowano z benzenu, a następnie z eteru. Temperatura topnienia: $182-183^{\circ}\text{C}$.

Zastępując pallad przez 1 kg niklu Raney'a pod ciśnieniem 3 atm. otrzymano tą samą ilość kwasu dwuwodorofuzydowego.

Analiza

Cbliczono dla $C_{31}H_{50}O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$; C — 70,55 H — 9,74
Znaleziono $C_{31}H_{50}O_6 \cdot \frac{1}{2}H_2O$; C — 70,48 H — 9,76

Przykład II. Sól sodowa kwasu dwuwodorofuzydowego. Do zawiesiny 5,19 g kwasu dwuwodorofuzydowego w 25 ml etanolu, dodano podczas mieszania 1,2 ml 33%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Do utworzonego roztworu dodano 50 ml acetonu, ażeby wytrącić sól sodową, którą po odstaniu odsączono, przemyto acetonem i wysuszono.

Widmo w podczerwieni (KBr) wykazywało silne pasma adsorpcyjne przy 7,85, 7,22, 6,38, 5,85, 3,41 i 2,95 mikronach.

Przykład III. Sól sodowa kwasu dwuwodorofuzydowego. Roztwór soli sodowej kwasu fuzydowego (55 g) w absolutnym etanolu (500 ml) wytrząsano w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 1 atm. wodoru w obecności 5%-owego palladu na węglanie wapnia (10 g). Po zaadsorbowaniu 2,57 litra wodoru uwodornianie zatrzymano i usunięto katalizator przez odsączenie.

Przesącz zagęszczano w próżni do 250 ml i dodano 250 ml acetonu. Po odstaniu wydzieloną sól sodową kwasu dwuwodorofuzydowego odsączono, przemyto acetonem i wysuszono.

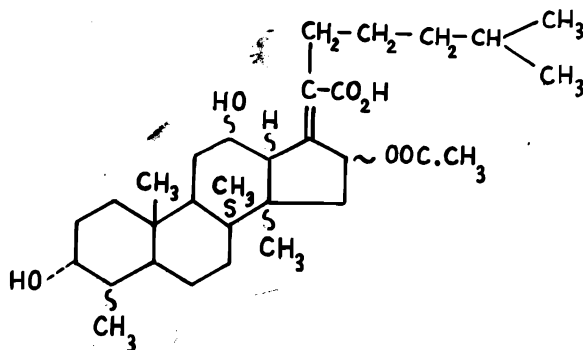
Przykład IV. Sól wapniowa kwasu dwuwodorofuzydowego. Do roztworu soli sodowej kwasu dwuwodorofuzydowego (520 mg) w metanolu (5 ml) dodano 20%-owego roztworu octanu wapniowego (1 ml). Wydzieloną krystaliczną sól wapniową kwasu dwuwodorofuzydowego odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Temperatura topnienia: 214°C.

Przykład V. Sól N-metylocykloheksyloaminowa kwasu dwuwodorofuzydowego. Do 5 ml 10%-owego roztworu kwasu dwuwodorofuzydowego w acetonie dodano N-metylocykloheksyloaminę (0,15 ml). Wytrącony krystaliczny osad odsączono i przekrystalizowano z mieszaniny metanol-acetonitryl otrzymując 520 mgżądanego produktu, o temperaturze topnienia: 194—194°C.

W podobny sposób wytworzono sole z trójetylaminą, dwuetylaminoetanolem, piperydyną, morfoliną, cykloheksyloaminą, jedno- i dwuetanolaminą, dwubenzylotetylenodwuaminą, benzyl-β-fenylotetylenoaminą oraz sól prokainową.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu dwuwodorofuzydowego, **znamienny tym**, że kwas fuzydowy lub jego sól poddaje się uwodornieniu, zwłaszcza katalitycznemu, przyłączając do cząsteczki kwasu fuzydowego dwa atomy wodoru, po czym otrzymany kwas dwuwodorofuzydowy wyosabnia się ewentualnie w postaci soli utworzonej z zasadą, w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że uwodornienie prowadzi się w obecności katalizatora wybranego z grupy obejmującej katalizatory metali szlachetnych oraz nikiel Raney'a.



50448

