



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58296

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.VI.1967 (P 121 326)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1969

Kl. 12 o, 25

MKP C 07 c 103/00

UKD

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczpospolitej

Współtwórcy wynalazku: dr Wojciech Sobiczewski, mgr Andrzej Waszkiewicz

Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych antybiotyków

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych antybiotyków o wzorze $(R_1 - CH_2)_m - R_2$, w którym R_1 oznacza resztę wiomycyny, R_2 — resztę tetracykliny lub jej pochodnej zawierającej grupę karbamyłową przy węglu w pozycji 2, $m = 1 - 3$, a Z oznacza cząsteczkę kwasu alifatycznego jednokarboksylowego podstawionego lub niepodstawionego, albo kwasu pirydynokarboksylowego.

Antybiotyki te mają szeroki zakres działania przeciwbakteryjnego. Zawierają w cząsteczce związki z grupy tetracyklin związane chemicznie z wiomycyną, antybiotykiem mającym szerokie zastosowanie w leczeniu ciężkich przypadków gruźlicy.

Tetracykliny są antybiotykami znajdującymi powszechne zastosowanie w lecznictwie dzięki szerokiemu spectrum przeciwbakteryjnemu obejmującemu zarówno drobnoustroje Gram-dodatnie i Gram-ujemne jak i prątki kwasoodporne. Związane chemicznie z wiomycyną, stanowią silny preparat o wyjątkowym zakresie działania. Dzięki odmiennemu mechanizmowi działania otrzymane sposobem według wynalazku nowe antybiotyki mogą znaleźć zastosowanie w odniesieniu do szczepów opornych na działanie innych, szeroko stosowanych antybiotyków.

Według wynalazku nowe antybiotyki otrzymuje się drogą działania na tetracyklinę lub jej pochodne zawierające grupę karbamyłową przy wę-

2

glu w pozycji 2 solą wiomycyny z alifatycznym kwasem jednokarboksylowym podstawionym lub niepodstawionym albo kwasem pirydynokarboksylowym. Jako sole wiomycyny stosuje się korzystnie sole z kwasem o ogólnym wzorze $R - CHX - COOH$, w którym R oznacza atom wodoru lub podstawiony albo nie podstawiony rodnik alkilowy, a X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, alkoksylową lub fenylową. Jako tetracykliny stosuje się tetracyklinę, oksytetracyklinę, chlorotetracyklinę, bromotetracyklinę, deksytetracyklinę lub demetylotetracyklinę. Tetracyklinę stosuje się w stosunku molarnym do wiomycyny jak 1:1, 2:1 lub 3:1. Reakcję prowadzi się w środowisku alkoholowym, korzystnie metanolowym, w temperaturze $0 - 80^\circ C$, w obecności takiej ilości formaldehydu, która wystarcza do całkowitego związania wiomycyny z tetracykliną na zasadzie reakcji Mannicha.

Z chwilą całkowitego przereagowania składników gotowy produkt izoluje się z roztworu drogą zagęszczenia na wyparce próżniowej i odsączenia wydzielonego osadu lub drogą wytrącenia przez dodanie eteru etylowego lub innego rozpuszczalnika, w którym otrzymany antybiotyk źle się rozpuszcza. Otrzymany osad po rozdrobnieniu suszy się w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 do stałej wagi lub po rozpuszczeniu w małej ilości wody poddaje procesowi liofilizacji.

W zależności od stosowanej metody izolowania

gotowy produkt otrzymuje się z całkowitą wydajnością rzędu 50–90%.

Aktywność antybiotyczną oraz toksyczność ostrą omawianych pochodnych wiomycyny zawierających w cząsteczce antybiotyki z grupy tetracyklin przedstawia tablica.

Tablica

Nazwa związku	Minimalne stężenie preparatu hamujące wzrost szczepu tetracyklowego <i>Micrococcus pyogenes</i> var. <i>aureus</i> 209-P $\mu\text{g/ml}$	Minimalne stężenie preparatu hamujące wzrost szczepu tetracyklowego <i>Mycobacterium smegmatis</i> $\mu\text{g/ml}$	Toksyczność ostra (LD ₅₀) dla myszy i.v. mg/kg
octan tetracyklinometylowiomycyny	0,87	0,60	103
octan oksytetracyklinometylowiomycyny	1,88	1,37	108
propionian oksytetracyklinometylowiomycyny	1,50	0,70	109
nikotynian tetracyklinometylowiomycyny	1,50	0,50	93
nikotynian oksytetracyklinometylowiomycyny	1,38	0,92	103
izonikotynian tetracyklinometylowiomycyny	1,25	0,60	101
izonikotynian oksytetracyklinometylowiomycyny	1,25	0,70	99
izonikotynian dwuoksy-tetracyklinometylowiomycyny	4,68	1,96	167
izonikotynian trójoksy-tetracyklinometylowiomycyny	1,56	1,56	191
tetracyklina	0,41	0,80	166
oksy-tetracyklina	0,36	0,80	178
Vionactan (produkcji f-my CIBA)	—	10,4	174

Sposób według wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Octan tetracyklinometylowiomycyny

Octan wiomycyny w ilości 4,0 g rozpuszczono w 30 ml metanolu, a następnie dodano roztwór 2,25 g zasady tetracykliny w 20 ml metanolu. Do otrzymanego roztworu dodano 2,7 ml 7,2% metanolowego roztworu formaldehydu i mieszano 30

minut w temperaturze pokojowej. Do roztworu dodano następnie 50 ml eteru etylowego i po dalszym mieszaniu trwającym 15 minut wydzielony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono w

eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 do stałej wagi. Otrzymano 4,35 g octanu tetracyklinometylowiomycyny, co odpowiada 68,8% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

15,75%

oznaczono: 16,14%

Przykład II. Nikotynian tetracyklinometylowiomycyny

4,0 g nikotynianu wiomycyny rozpuszczono w 40 ml metanolu, dodano następnie 2,18 ml 7,2% roztworu formaldehydu i przy ciągłym mieszaniu dodano roztwór 1,82 g zasady tetracykliny w 25 ml metanolu. Całość mieszano 45 minut, po czym zagęszczono na wyparce próżniowej w temperaturze 35°C do objętości 20 ml. Z otrzymanej zagęszczonej zawiesiny odsączono osad i po wysuszeniu w temperaturze 40°C rozpuszczono w małej ilości wody i poddano procesowi liofilizacji.

Otrzymano 4,65 g nikotynianu tetracyklinometylowiomycyny, co stanowi 79% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

16,55%

oznaczono: 16,68%

Przykład III. Izonikotynian tetracyklinometylowiomycyny

Do reakcji użyto 4,0 g izonikotynianu wiomycyny, 1,82 g zasady tetracykliny i 2,18 ml 7,2% roztworu formaldehydu. Postępowano identycznie jak w przykładzie II, z tym, że po odsączeniu osadu i wysuszeniu otrzymano 4,12 g produktu, co stanowi 70% wydajności, następnie do przesączu dodano 100 ml eteru etylowego, a wydzielony z przesączu osad wysuszono otrzymując 1,46 g izonikotynianu tetracyklinometylowiomycyny. Ogółem otrzymano więc 5,58 g produktu co odpowiada 95% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

16,55%

oznaczono: 16,38%

Przykład IV. Octan oksytetracyklinometylowiomycyny

Do roztworu 2,33 g zasady oksytetracykliny w 80 ml metanolu dodano 4,0 g octanu wiomycyny po uprzednim rozpuszczeniu w 30 ml metanolu. Po dodaniu następnie 2,8 ml 7,2% formaliny całość mieszano 30 minut, po czym zagęszczono do połowy objętości na wyparce próżniowej, dodano 50 ml eteru etylowego i wydzielony osad odsączono. Po wysuszeniu w temperaturze 40°C otrzymano 4,7 g octanu oksytetracyklinometylowiomycyny, co stanowi 74,60% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

15,53%

oznaczono: 15,93%

Przykład V. Propionian oksytetracyklinometylowiomycyny

2,22 g zasady oksytetracykliny oraz 4,0 g propionianu wiomycyny rozpuszczono w 120 ml metanolu i po dodaniu 2,66 ml 7,2% formaliny mieszało w ciągu 30 minut. Wydzielony osad odsączono, przemyto eterem i po rozpuszczeniu w 20 ml wody poddano procesowi liofilizacji. Otrzymano 5,4 g propionianu oksytetracyklinometylowiomycyny, co stanowi 86% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

15,05%
oznaczono: 15,55%

Przykład VI. Nikotynian oksytetracyklinometylowiomycyny

Nikotynian wiomycyny w ilości 4,0 g rozpuszczono w 35 ml metanolu. Do otrzymanego roztworu dodano następnie 2,27 ml 7,2% formaliny i otrzymaną mieszaninę reakcyjną wiano do roztworu 1,88 g zasady oksytetracykliny w 100 ml metanolu. Po mieszanii trwającym 30 minut otrzymaną zawiesinę zagęszczono do połowy objętości na wyparce próżniowej, a wydzielony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono w temperaturze pokojowej pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozpuszczono w wodzie i poddano procesowi liofilizacji. Otrzymano 4,6 g nikotynianu oksytetracyklinometylowiomycyny, co stanowi 77,8% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

16,40%
oznaczono: 16,49%

Przykład VII. Izonikotynian oksytetracyklinometylowiomycyny

Użyto 4,0 g izonikotynianu wiomycyny, 1,88 g zasady oksytetracykliny i 2,27 ml 7,2% formaliny w metanolu. Postępowano jak w przykładzie VI. Otrzymano 4,9 g izonikotynianu oksytetracyklinometylowiomycyny, co stanowi 82,7% wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

16,40%
oznaczono: 16,45%

Przykład VIII. Izonikotynian dwuoksytetra-cyklinometylowiomycyny

2 g izonikotynianu wiomycyny rozpuszczono w 15 ml metanolu, dodano 0,83 ml 39% metanolowego roztworu formaldehydu i po kilkuminutowym mieszanii dodano roztwór 1,89 g zasady oksytetracykliny w 120 ml metanolu. Całość ogrzano do temperatury 35°C i mieszało w ciągu 40 minut. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej wydzie-

lony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono w eksykatorze próżniowym do stałej wagi. Otrzymano 1,98 g izonikotynianu dwuoksytetra-cyklinometylowiomycyny (wydajność 50,3%).

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

13,85%
oznaczono: 13,51%

Przykład IX. Izonikotynian trójoksytetra-cyklinometylowiomycyny

Postępując jak w przykładzie VIII reakcji poddaje się 2,84 g zasady oksytetracykliny i 39% metanolowy roztwór formaldehydu w ilości 1,28 ml. Otrzymano izonikotynian trójoksytetra-cyklinometylowiomycyny w ilości 2,69 g (wydajność 55%).

Oznaczenie azotu całkowitego — obliczono:

12,32%
oznaczono: 11,95%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych antybiotyków o ogólnym wzorze $(R_1 - CH_2)_m - R$, 3Z, w którym R oznacza resztę wiomycyny, R_1 — resztę tetracykliny lub jej pochodnej zawierającej grupę karbamyłową przy węglu w pozycji 2, $m = 1 - 3$, a Z oznacza cząsteczkę kwasu alifatycznego jednokarboksylowego podstawionego lub niepodstawionego albo kwasu pirydynokarboksylowego, **znamienny tym**, że na tetracyklinę lub jej pochodną zawierającą grupę karbamyłową przy węglu w pozycji 2 działa się solą wiomycyny z alifatycznym kwasem jednokarboksylowym podstawionym lub niepodstawionym, albo kwasem pirydynokarboksylowym, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku alkoholowym, korzystnie metanolowym w temperaturze 0—80°C w obecności formaldehydu w ilości wystarczającej do całkowitego związania wiomycyny z tetracykliną.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się sól wiomycyny z kwasem o ogólnym wzorze $R - CHX - COOH$, w którym R oznacza atom wodoru lub podstawiony albo niepodstawiony rodnik alkilowy, a X oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę hydroksylową, alko-sylową lub fenylową.
3. Sposób według zastrz. 1, 2, **znamienny tym**, że reakcji z solą wiomycyny poddaje się tetracyklinę, oksytetracyklinę, chlorotetracyklinę, bromotetracyklinę, dezoksytetra-cykliny lub demetyl-otetracykliny.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że tetracyklinę lub jej pochodną zawierającą w pozycji 2 grupę karbamyłową stosuje się w stę-sunku molarnym do wiomycyny jak 1:1, 2:1 lub 3:1.