



Patent dodatkowy
do patentu nr 84850

Zgłoszono: 12.04.74 (P. 170356)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 14.10.1978

MKP C07c 103/52

Int. Cl.²
C07C 103/52

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Mirosław Dąbrowski, Kazimierz Dziegielewski, Natalia Porowska, Elżbieta Żybura, Hanna Królak, Krysztyna Zajdel

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania metanosulfonianu sodowego polimiksyne E

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania metanosulfonianu sodowego polimiksyne E. Związek ten jest nietoksyczną pochodną polimiksyne E, stosowaną do zwalczania infekcji wywoływanych przez bakterie Gram-ujemne.

Sposób otrzymywania metanosulfonianu sodowego polimiksyne E według patentu nr 84 850 polega na tym, że do roztworu soli polimiksyne E o aktywności $1,5 \cdot 10^6$ j/ml — $1,5 \cdot 10^4$ j/ml dodaje się aldehyd mrówkowy w ilości 5—25 moli na 1 mol antybiotyku oraz kwaśny węglan sodowy w ilości 5—15 moli na 1 mol antybiotyku w temperaturze 25—35°C, prowadzi się reakcję przy wartości pH 6,5—7,5, a uzyskane połączenie N-hydroksymetylowe polimiksyne E poddaje się reakcji z kwasem siarkawym lub dwutlenkiem siarki w obecności 5,0—5,1 moli kwaśnego węglanu sodowego na 1 mol antybiotyku lub bez dodatku kwaśnego węglanu sodowego w temperaturze 30—80°C i wyodrębnia się produkt znanymi metodami, przy czym reakcję połączenia N-hydroksymetylowego polimiksyne E z kwasem siarkawym lub dwutlenkiem siarki prowadzi się w środowisku wodnym.

Stwierdzono, że podwyższenie czystości chemicznej i obniżenie toksyczności metanosulfonianu sodowego polimiksyne E można osiągnąć przez modyfikację reakcji sulfonowania połączenia N-hydroksymetylowego polimiksyne E.

Sposobem według wynalazku reakcję połączenia N-hydroksymetylowego polimiksyne E z kwasem

2

siarkawym lub dwutlenkiem siarki prowadzi się w roztworze, zawierającym wodę i mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny, obojętny w środowisku reakcji, w obecności aldehydu mrówkowego i kwaśnego węglanu sodowego w temperaturze 30—80°C, przy czym stosunek molowy połączenia N-hydroksymetylowego polimiksyne E, aldehydu mrówkowego i kwaśnego węglanu sodowego wynosi 1 : 0,1—3,0 : 5,1—10. Otrzymany produkt wyodrębnia się znanymi metodami.

Korzystnie reakcję prowadzi się w roztworze, zawierającym wodę i 10—90 % wagowych mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, obojętnego w środowisku reakcji.

Przykład. N-hydroksymetylową pochodną polimiksyne E o czystości 95 % wprowadza się do roztworu zawierającego 400 ml alkoholu metylowego, 50 ml wody, 2,3 g kwaśnego węglanu sodowego i 1,25 ml formaliny. Powstałą mieszaninę sulfonuje się przy intensywnym mieszaniu dwutlenkiem siarki w temperaturze 62°C do momentu osiągnięcia wartości pH roztworu 6,65. Otrzymany roztwór metanosulfonianu sodowego polimiksyne E zagęszcza się na wyparce próżniowej do objętości 75 ml i wkrapla do 1200 ml mieszaniny izopropanolu i acetonu (v/v = 1 : 1). Osad sący się, przemywa wymienioną mieszaniną rozpuszczalników i suszy. Otrzymuje się 7,0 g metanosulfonianu sodowego polimiksyne E o czystości 98 % i $LD_{50} = 1450$ mg/kg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania metanosulfonianu sodowego polimiksy E, polegający na tym, że do roztworu soli polimiksy E o aktywności $1,5 \cdot 10^5$ j/ml— $1,5 \cdot 10^6$ j/ml dodaje się aldehyd mrówkowy w ilości 5—25 moli na 1 mol antybiotyku oraz kwaśny węglan sodowy w ilości 5—15 moli na 1 mol antybiotyku w temperaturze 25—35°C i prowadzi się reakcję przy wartości pH 6,5—7,5, a uzyskane połączenie N-hydroksymetylowe polimiksy E poddaje się reakcji z kwasem siarkawym lub dwutlenkiem siarki w obecności kwaśnego węglanu sodowego w temperaturze 30—80°C i wyodrębnia się produkt znanymi metodami według patentu nr 84 850, **znamienny tym**, że reakcję połączenia N-hydroksymetylowego poli-

miksy E z kwasem siarkawym lub dwutlenkiem siarki prowadzi się w roztworze, zawierającym wodę i mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny, obojętny w środowisku reakcji, w obecności aldehydu mrówkowego, przy czym stosunek molowy połączenia N-hydroksymetylowego polimiksy E, aldehydu mrówkowego i kwaśnego węglanu sodowego wynosi 1 : 0,1—3,0 : 5,1—10.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję połączenia N-hydroksymetylowego polimiksy E z kwasem siarkawym lub dwutlenkiem siarki prowadzi się w roztworze, zawierającym wodę i 10—90% wagowych mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, obojętnego w środowisku reakcji.