



OPIS PATENTOWY

98154

CZYTELNIA

Urzedu Patentowego
Pol. g. Rzeczpospolitej Ludowej

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.04.75 (P. 180020)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 28.02.1979

MKP C07g 11/00
A61k 21/00

Int. Cl.²
C07G 11/00
A61K 31/195

Twórcy wynalazku: Małgorzata Gumieniak, Maciej Smulkowski, Jerzy Gumieniak, Hanna Wojciechowska, Wojciech Gruszecki, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, R² oznacza grupę acylową lub alkilową, R³ oznacza grupę acylową, korzystnie α-aminoacylową lub acyloaminoacylową, zaś Z oznacza atom tlenu, resztę hydroksyloaminową lub hydrazynową, względnie ich alkilowe, aryłowe lub aralkilowe pochodne.

Dotychczas nie są znane tego typu związki, jak również sposób ich otrzymywania.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy, które zachowując właściwości antybiotyczne posiadająby zwiększoną trwałość, umożliwiającą stosowanie ich jako leki.

Sposób otrzymywania N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy o wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, a R² oznacza grupę acylową lub alkilową, R³ oznacza grupę acylową, korzystnie α-aminoacylową lub acyloaminoacylową, zaś Z oznacza atom tlenu, resztę hydroksyloaminową lub hydrazynową, względnie ich alkilowe lub aralkilowe pochodne, według wynalazku charakteryzuje się tym, że na pochodne dezalanylotetainy o wzorze 2, w którym R¹, R² i Z mają podane wyżej znaczenie, działa się po-

2

chodnymi kwasów karboksylowych, zdolnymi do zacylowania grupy aminowej w pochodnych dezalanylotetainy, np. chlorkami kwasowymi, mieszanymi bezwodnikami lub N-karboksybezwodnikami α-aminokwasów. Dezalanylotetaina w skrócie DAT jest mieszaniną dwóch stereoizomerycznych substancji, zwanych dezalanylotetainami A i B, otrzymywanych z tetainy, która jest również mieszaniną dwóch stereoizomerycznych substancji, zwanych tetainą A i B.

Oba składniki mieszanin posiadają te same grupy funkcyjne i wykazują podobną reaktywność chemiczną. Półsyntetyczne pochodne można otrzymać w identyczny sposób zarówno ze składników A i B, jak też i z ich mieszaniny.

Badając w 1973 roku działanie tetainy na *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus* stwierdziliśmy, że jest ona nowym, specyficznym inhibitorem syntezy prekursorów mureiny. Podobne wyniki osiągnęli Kenig, Vandamme i Abraham w 1976 roku badając działanie bacylizyny. Spośród innych antybiotyków tylko D-cykloseryna, O-karbamyl-D-seryna i fosfonomycyna są również aktywne na tym stadium biosyntezy mureiny. Tetaina hamuje inkorporację L-alaniny do kwasu urydynodwufosforo-N-acetylmuraminowego. Ta reakcja syntezy prekursorów mureiny nie jest hamowana przez żaden inny antybiotyk. Unikalne działanie tetainy oraz szerokie spektrum jego działania skłoniło nas do prac nad otrzymywaniem analogów,

które zachowując jej własności biologiczne byłyby bardziej trwałe. Do analogów tych należą N-acylowe pochodne dezalanylotetainy.

Przedstawione pochodne są nowymi związkami, toteż dowodem na ich użyteczność jest udowodnienie większej trwałości w stosunku do dotychczas znanej tetainy. Podane w przykładach związki badaliśmy chromatograficznie podczas przechowywania w roztworach wodnych w temperaturze 36°C przez okres 2 tygodni, stosując tetainę jako substancję standardową. Stwierdziliśmy przy tym, że ulegają one znacznie wolniej niż tetaina autolizie lub przegrupowaniu wewnątrzcząsteczkowemu, o czym świadczyła mniejsza ilość produktów rozpadu. Wniosek ten potwierdziła autobiografia przy zastosowaniu jako szczepu wzorcowego *Shigella shigae*. Ten sam szczep bakteryjny posłużył do oznaczeń metodą cylinderkową ilościowych zmian aktywności wybranych związków w stosunku do tetainy.

Badania te wykazały, że fenyloalanylodezalanylotetaina jest 3 razy, alanylotetaina — 1,5 razy i fenyloalanylotetaina — 2 razy bardziej trwała niż tetaina. N-acylowe pochodne dezalanylotetainy charakteryzują się obecnością na widmie IR sygnałów przy 3300 (broad), 1715-10, 1675-70, 1610-1600, 1400-1390 cm^{-1} , zaś miareczkowanie argentometryczne tych pochodnych wykazuje w cząsteczce obecność jednego atomu tlenu oksiranowego, co w pełni określa czystość uzyskanych pochodnych.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania pochodnych o zwiększonej trwałości, zachowujących aktywność antybiotyczną.

Przykład I. 11,4 mg O-metylooksymu dezalanylotetainy B rozpuszcza się w 1 ml dwumetyloformamidu i w temperaturze 0°C przy silnym mieszaniu dodaje się 5,75 mg N-karboksybezwodnika D-alaniny, utrzymując przy pomocy stopniowo dodawanej N-metylomorfoliny pH 8,5 do 9. Po 3 godzinach rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w alkoholu metylowym i wytrąca eterem etylowym. Otrzymany O-metylooksym D-alanylodezalanylotetainy B odwirowuje się i przemywa eterem etylowym. Wydajność 10 mg.

Przykład II. 11 mg dwuestru α,α' -dwydroksydumetyloeterowego dezalanylotetainy B rozpuszcza się w 1 ml dwumetyloformamidu i dodaje przy silnym mieszaniu 10,3 mg chlorowodoru chlorku kwasu D- α -amino- α -fenylooctowego i 0,007 ml trójetyloaminy. Po godzinie rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a otrzymany surowy dwuester α,α' -dwydroksydumetyloeterowy D- α -amino- α -fenyloacetylodezalanylotetainy B oczyszcza się przy pomocy chromatografii jonowymiennej. Wydajność 12 mg.

Przykład III. 10 mg dezalanylotetainy rozpuszcza się w 0,5 ml wody i przy silnym mieszaniu w temperaturze 4°C dodaje 9,5 mg N-karboksybezwodnika L-fenyloalaniny rozpuszczonego w 0,5 ml tetrahydrofuranu. Po 10 godzinach rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią. Otrzymuje się jako produkt główny L-fenyloalanylodezalanylotetainę.

Przykład IV. 34,2 mg estru acetoksymetylo-

wego tetainy rozpuszcza się w 3 ml metanolu i w temperaturze 0°C dodaje się 10 mg bezwodnika octowego oraz 10,1 mg trójetyloaminy. Po godzinie rozpuszczalnik odparowuje się i otrzymany surowy ester acetoksymetylowy acetylotetainy oczyszcza się przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie benzen:octan etylu 4:1. Wydajność 31 mg.

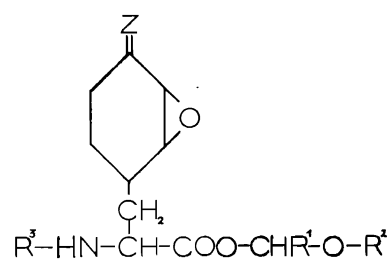
Przykład V. 15,2 mg kwasu fenoksyoctowego rozpuszcza się w 2 ml octanu etylu, chłodzi do temperatury -10°C, dodaje 10,1 mg metylomorfoliny oraz 13,6 mg chloromrówczanu izobutylu. Po 10 minutach w tej samej temperaturze dodaje się roztwór 37,1 mg estru acetoksymetylowego oksymu tetainy w 2 ml dwumetyloformamidu i prowadzi reakcję 1 godzinę w temperaturze -10°C i 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany surowy ester acetoksymetylowy oksymu fenoksyacetylotetainy oczyszcza się przy pomocy chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym w układzie benzen:octan etylu 4:1. Wydajność 35 mg.

Tym samym sposobem otrzymano szereg N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy, zestawionych w poniższej tabeli.

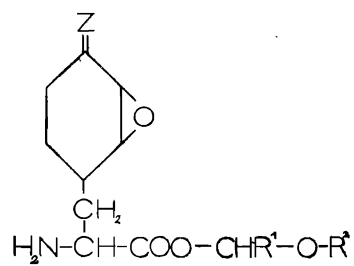
Lp.	N-acylowe pochodne estrów i lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy	Sposób otrzymywania
1.	Ester piwaliloksymetylowy fenyloacetylotetainy	V
2.	Ester piwaliloksymetylowy furyloacetylotetainy	V
3.	Ester piwaliloksymetylowy tienyloacetylotetainy	V
4.	Ester piwaliloksymetylowy L-fenyloalanylodezalanylotetainy	I
5.	Ester piwaliloksymetylowy L-fenyloalanylotetainy	I
6.	Ester acetoksymetylowy fenoksyacetylodezalanylotetainy	V

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania N-acylowych pochodnych estrów i/lub oksymów oraz hydrazonów dezalanylotetainy o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, a R^2 oznacza grupę acylową lub alkilową, R^3 oznacza grupę acylową, korzystnie α -aminoacylową lub acyloaminoacylową, zaś Z oznacza atom tlenu, resztę hydroksyloaminową lub hydrazynową, względnie ich alkilowe, aryłowe lub aralkilowe pochodne, **znamienny tym**, że na pochodne dezalanylotetainy o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i Z mają podane wyżej znaczenie, działa się pochodnymi kwasów karboksylowych, zdolnymi do zacylowania grupy aminowej w pochodnych dezalanylotetainy, np. chlorkami kwasowymi, mieszanymi bezwodnikami lub N-karboksybezwodnikami α -aminokwasów.



wzór 1



wzór 2