



Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12n,3

Zgłoszono: 23.XI.1968 (P 130 210)

Pierwszeństwo: 24.XI.1967 Szwajcaria

MPK 6073-41/06

6073-41/06

Opublikowano: 20.XII.1972

UKD

CO7d 87/54

Współwłaściciele patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria) Lepetit S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 25-dezacytyloryfamycyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 25-dezacytyloryfamycyny — S i SV, zawierających w pozycji 3 wolną lub podstawioną grupę aminową i ich soli.

Wytwarzanie sposobem według wynalazku nowych pochodnych 25-dezacytyloryfamycyny S i SV, zawierających w pozycji 3 wolną lub podstawioną grupę aminową, taką jak alifatyczna grupa aminowa pierwszo- lub drugorzędową lub drugorzędowa cykliczna zasada azotowa o charakterze alifatycznym, polega na tym, że 25-dezacytyloryfamycynę S poddaje się reakcji z amoniakiem lub alifatyczną aminą pierwszo- lub drugorzędową, albo z drugorzędową cykliczną zasadą azotową o charakterze alifatycznym, w temperaturze 0—150°C ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika i otrzymane pochodne 25-dezacytyloryfamycyny S lub SV zawierające w pozycji 3 wolną lub podstawioną grupę aminową ewentualnie przekształca się odpowiednio w pochodne SV lub S, a następnie wyodrębnia w znany sposób i/lub przeprowadza w ich sole.

W sposobie według wynalazku przyłączenie wyżej wymienionych amin do pochodnych 25-dezacytyloryfamycyny S prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku nie zawierającym wolnych grup wodorotlenowych.

Jako rozpuszczalnik odpowiedni jest zwłaszcza dioksan, jednak reakcję można również prowadzić bez rozpuszczalnika stosując nadmiar aminy poddawanej reakcji przyłączenia.

Przy przeprowadzeniu reakcji w środowisku dioksanu reakcja przebiega zazwyczaj 5—10 minut, przy czym

2

korzystnie stosuje się temperaturę pokojową lub ewentualnie podwyższoną temperaturę jeśli reakcja przebiega zbyt wolno. W roztworze poreakcyjnym produkt występuje zazwyczaj w postaci mieszaniny chinonu z hydrochinonem, przy czym produkt ten korzystnie utlenia się w roztworze poreakcyjnym do odpowiedniego chinonu lub redukuje do hydrochinonu a następnie wyodrębnia.

Jako aminy poddawane reakcji przyłączenia odpowiednie są zwłaszcza pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy alifatyczne takie jak mono- lub dwualkilaminy o niskich rodnikach alkilowych, jak również aminy alifatyczne tworzące związki pierścieniowe typu piperidyny lub morfoliny.

Nowe pochodne 25-dezacytyloryfamycyny S i SV są to związki na ogół zabarwione w odcieniu czerwono-brunatnym do pomarańczowego, znacznie łatwiej rozpuszczalne w wodzie niż ich analogi acetylowane w pozycji 25, przy czym związki te charakteryzują się również dobrą rozpuszczalnością w większości rozpuszczalników organicznych, jak alkohole, chlorowcowane węglowodory, estry, dioksan itp. Jeśli związki te występują w postaci chinonu tj. ryfamycyny S, wówczas ewentualnie można je zredukować i przeprowadzić w odpowiedni hydrochinon tj. w pochodną 3-amino-25-dezacytyloryfamycyny SV, na drodze redukcji, korzystnie przed ich wyodrębnieniem, np. korzystnie drogą redukcji za pomocą hydrosulfitu, podsiarczynu lub zwłaszcza kwasu askorbinowego. W roztworach alkalicznych hydrochinony przechodzą w chinony pod wpływem łagodnych

3 środków utleniających, takich jak żelazicyjanek potasowy a nawet tlen powietrza.

Hydrochiny tworzą sole z metalami alkalicznymi, przy czym roztwory wodne tych soli wykazują prawie obojętny odczyn, przy czym chinony i hydrochinony zawierające w pozycji 3 grupy o charakterze zasadowym mogą również tworzyć sole addycyjne jak i ewentualnie czwartorzędowe sole amoniowe, zwłaszcza z estrami niższych alkanoli takimi jak estry tych alkanoli z kwasem chlorowcowodorowym, siarkowym lub sulfonowym. Do wytwarzania soli addycyjnych stosuje się przede wszystkim kwasy odpowiednie do wytwarzania soli mających zastosowanie lecznicze, jak np. kwasy: chlorowcowodorowe, siarkowe, fosforowe, azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, fenylooctowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetasulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowe, tolueno-benzenosulfonowe, naftalenosulfonowe lub sulfaniloowy; metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Wymienione wyżej sole jak również inne sole nowych związków, takie jak np. pikryniany można stosować do oczyszczania otrzymanych zasad. W tym celu zasady przeprowadza się w odpowiednie sole, które wyodrębnia się a następnie ponownie przeprowadza w zasady. Ze względu na ścisłą zależność między wolnymi zasadami i ich solami określenie „wolne zasady” obejmują również odpowiednie sole tych zasad.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować w postaciach tautomerycznych.

Nowe związki charakteryzują się cennymi własnościami farmakologicznymi. Działają one bardzo skutecznie na pałeczki gruźlicy (najmniejsze stężenie hamujące wynosi poniżej 0,003 μ g/ml), jak i wysoką aktywność wobec statykoków (najmniejsze stężenie hamujące wynosi poniżej 0,015 μ g/ml), przy czym są mniej toksyczne od odpowiednich 25-acetylopo pochodnych i jak już wyżej wspomniano są o wiele lepiej rozpuszczalne w wodzie jak również w płynie fizjologicznym, co umożliwia stosowanie tych związków zwłaszcza jako antybakteryjnych chemoterapeutyków szczególnie odpowiednich do podawania pozajelitowego. Nowe związki są także odpowiednimi cennymi półproduktami do wytwarzania innych cennych substancji a zwłaszcza związków o działaniu farmakologicznym.

Nowe związki można stosować także jako środki dezynfekcyjne, dodatki do pasz oraz do konserwowania środków spożywczych.

Spośród związków wytworzonych sposobem według wynalazku szczególnie cenne są 25-dezacytylo-3-metyloaminoryfamycyna S i 25-dezacytylo-3-metyloaminoryfamycyna SV. Pochodne 3-metyloaminoryfamycyny S lub SV wytwarza się dogodnie drogą reakcji 25-dezacytyloryfamycyny S, z metyloaminą.

Również cenne są 25-dezacytylo-3-morfolinoryfamycyny S i SV, wytwarzane drogą reakcji 25-dezacytyloryfamycyny S, z morfiną.

Podobnie cennymi właściwościami charakteryzują się 25-dezacytylo-3-piperidynoryfamycyny S i SV, jak i 25-dezacytylo-3-aminoryfamycyny S i SV wytwarzane

odpowiednio drogą reakcji 25-dezacytyloryfamycyny z piperidyną lub z amoniakiem.

25-Dezacytyloryfamycyna-S stosowana jako substancja wyjściowa w sposobie według wynalazku jest znana. Można ją wytworzyć drogą łagodnej hydrolizy ryfamycyny — S, prowadzonej w warunkach alkalicznych np. za pomocą wodorotlenku lub węgla sodowego w środowisku niższego alkanolu. W podobny sposób z odpowiednich 23-acetylopo pochodnych można również wytworzyć 25-dezacytylo-pochodne ryfamycyny SV, 0 lu B jak i inne związki wchodzące w zakres sposobu według wynalazku.

Wynalazek obejmuje również takie warianty sposobu w których jako produkt wyjściowy stosuje się związek wytworzony w dowolnym etapie sposobu, po czym prowadzi się dalsze reakcje lub przerywa się proces w dowolnym etapie albo wytwarza się substancje wyjściowe w warunkach reakcji.

Nowe związki można stosować np. w postaci preparatów farmaceutycznych, stanowiących mieszaninę nowych związków z ciekłymi lub stałymi farmaceutycznymi nośnikami o charakterze organicznym lub nieorganicznym, odpowiednimi do podawania jelitowego, miejscowego lub pozajelitowego. Jako nośniki odpowiednie są takie substancje, które nie reagują z nowymi związkami, jak np. woda, żelatyna, laktoza, skrobia, alkohol stearylowy, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikol propylenowy, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesterol lub inne znane nośniki stosowane do otrzymywania leków. Preparaty farmaceutyczne mogą występować w postaci tabletek, drażetek, maści, kremów, kapsulek lub w postaci ciekłej jako roztwory, zawiesiny lub emulsji. Preparaty te są ewentualnie sterylizowane i/lub zawierają substancje pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizatory, zwiłżacze, emulgatory, środki ułatwiające rozpuszczanie, sole powodujące zmniejszanie ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe, jak i inne odpowiednie substancje lecznicze. Preparaty wytwarza się znanymi metodami.

Nowe związki można również stosować w weterynarii, np. w jednej z wyżej wymienionych postaci.

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej podane przykłady w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

45 Przykład I. Do roztworu 2,0 g metyloaminy w 25 ml dioksanu, dobrze mieszając dodaje się roztwór 0,30 g — 25 dezacytyloryfamycyny S w 1 ml dioksanu. Mieszanina zabarwiona początkowo na kolor fioletowy, w ciągu jednej minuty zmienia kolor na bordo. Po upływie jednej minuty zakwasza się mieszaninę reakcyjną wodnym roztworem kwasu cytrynowego, dodaje 200 ml wody i całość wytrząsa z 50 ml chloroformu. Warstwę wodną odrzuca się a warstwę chloroformową wytrząsa z roztworem wodnym zawierającym 0,5 g żelazicyjanku potasowego i 0,5 g kwaśnego węgla sodowego. Następnie oddziela się roztwór chloroformowy, suszy i odparowuje. Brązową pozostałość chromatografuje się na 50 gramach żelu krzemionkowego, przemytego kwasem, za pomocą chloroformu zawierającego 5% acetonu. Obserwuje się trzy strefy. Najszybciej przesuwnąca się strefa o zabarwieniu żółtym zawiera 25-dezacytyloryfamycynę-S. Zbiera się eluat środkowej, brązowo-czerwonej strefy, odparowuje rozpuszczalnik a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu i eteru. Otrzymuje się 50 mg 3-metyloamino-25-dezacytyloryfamycyny

ny S w postaci kryształów koloru bordo o temperaturze topnienia 208° (z rozkładem).

Przykład II. 0,5 g 25-dezacyloryfamycyny S rozpuszcza się w 10 ml piperydyny i otrzymuje roztwór o czerwonym zabarwieniu. Roztwór ten pozostawia się w spokoju w temperaturze 20°, aż do wystąpienia zmiany barwy na pomarańczowo-żółtą. Następnie dodaje się 300 ml wody i zakwasza kwasem cytrynowym. Wytrąca się żółto-brązowy osad, który ekstrahuje się chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje a pozostałość krystalizuje z 80% roztworu wodnego metanolu z dodatkiem 100 mg kwasu askorbinowego. Po przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymuje się 0,490 g kryształicznej 25-dezacylo-3-piperydynoryfamycyny SV o temperaturze topnienia 242—245° (z rozkładem).

Przykład III. 200 mg 25-dezacyloryfamycyny S rozpuszcza się w 10 ml morfoliny i pozostawia w spokoju w ciągu 30 minut w temperaturze 25°, po czym zakwasza się wodnym roztworem kwasu cytrynowego, rozcieńcza wodą do objętości 500 ml i wytrząsa z chloroformem. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu chloroformowego otrzymuje się żółty osad, który krystalizuje się z wodnego roztworu metanolu (zawierającego 0,5% kwasu askorbinowego). Po dwukrotnej krystalizacji otrzymuje się 160 mg żółtych, pryzmatycznych kryształów 25-dezacylo-3-morfolinoryfamycyny SV, o temperaturze topnienia 241°. Nie uzyskano obniżenia temperatury topnienia dla mieszaniny z 25-dezacylo-3-morfolinoryfamycyną SV otrzymaną przez dezacylację 3-morfolinoryfamycyny SV. Również w chromatogramie cienkowarstwowym na żelu krzemionkowym impregnowanym kwasem cytrynowym i przy użyciu mieszanek chloroform-aceton 9:1 jako rozpuszczalnika, stwierdza się identyczność obydwu substancji.

Przykład IV. Do roztworu 25 g 25-0-dezacyloryfamycyny S w 50 ml dioksanu dodaje się roztwór 30 g amoniaku w 100 ml dioksanu i pozostawia w temperaturze 20° tak długo, aż mieszanina reakcyjna zabarwiona na kolor ciemnofioletowy zmieni zabarwienie na odcień żółto-brunatny. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się 700 ml wody i doprowadza roztwór do odczynu o wartości pH 7,5—8,0 za pomocą kwasu cytrynowego, po czym wytrząsa z 300 ml chloroformu.

Fazę wodną odrzuca się, a chloroformową wytrząsa z wodnym roztworem 50 g żelazicyjanku potasu i 10 g kwaśnego węglanu sodu i po rozdzieleniu faz warstwę chloroformową suszy i odparowuje. Brunatną pozostałość chromatografuje się na 1500 g żelu krzemionkowego, za pomocą eteru zawierającego 3% metanolu.

W chromatogramie występują 3 pasma, z których środkowe zabarwione w odcieniu czerwonego wina, zawiera 25-0-dezacylo-3-aminoryfamycynę S. Pasma

środkowe po wyluowaniu odparowuje się, a otrzymaną pozostałość krystalizuje z eteru a następnie z 90% metanolu. Otrzymuje się fioletowo-czarne kryształy stanowiące 25-0-dezacylo-3-aminoryfamycynę S.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych 25-dezacyloryfamycyny S i SV, zawierających w pozycji 3 wolną lub podstawioną grupę aminową taką jak alifatyczna grupa aminowa pierwszo- lub drugorzędowa lub drugorzędowa cykliczna zasada azotowa o charakterze alifatycznym, znamienny tym, że 25-dezacyloryfamycynę S poddaje się reakcji z amoniakiem lub alifatyczną aminą pierwszo- lub drugorzędową, albo z drugorzędową cykliczną zasadą azotową o charakterze alifatycznym, w temperaturze 0—150°C ewentualnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika i otrzymane pochodne 25-dezacyloryfamycyny S lub SV zawierające w pozycji 3 wolną lub podstawioną grupę aminową ewentualnie przekształca się odpowiednio w pochodne SV lub S, a następnie wyodrębnia w znany sposób i/lub przeprowadza w ich sole.

2. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że stosuje się obojętny rozpuszczalnik nie zawierający wolnych grup hydroksylowych, taki jak zwłaszcza dioksan.

3. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że pochodne 3-amino-25-dezacyloryfamycyny S ewentualnie przekształca się przed wyodrębnieniem w pochodne 3-amino-25-dezacyloryfamycyny SV na drodze redukcji.

4. Sposób według zastrz. 3, znamienny tym, że redukuje się kwasem askorbinowym, hydrosulfitem lub podsiarczynem.

5. Sposób według zastrz. 1—2, znamienny tym, że otrzymane pochodne 25-dezacyloryfamycyny SV przekształca się przed wyodrębnieniem w pochodne 3-amino-25-dezacyloryfamycyny S na drodze utlenienia.

6. Sposób według zastrz. 5, znamienny tym, że utlenienie prowadzi się za pomocą żelazicyjanku potasu, nadsiarczanki lub tlenu.

7. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacylo-3-metyloaminoryfamycyny S lub SV, reakcji poddaje się 25-dezacyloryfamycynę S z metyloaminą.

8. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacylo-3-morfolinoryfamycyny S lub SV, reakcji poddaje się 25-dezacyloryfamycynę S, z morfoliną.

9. Sposób według zastrz. 1—6, znamienny tym, że w przypadku wytwarzania 25-dezacylo-3-piperydynoryfamycyny S lub jej analogu SV reakcji poddaje się 25-dezacyloryfamycynę S, z piperydyną.