

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

66 410

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 30.XII.1967 (P 124 457)

Pierwszeństwo: 30.XII.1966 Węgry

Opublikowano: 15.XI.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 99/16

UKD

Twórca wynalazku: Rezső König

Właściciel patentu: CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára
RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób otrzymywania penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania penicyliny w postaci kwasów 6- α -aminofenylacetamidopenicylanowych oraz ich nietoksycznych soli.

Kwas 6- α -aminofenylacetamidopenicylanowy jest dobrze znanym, ważnym antybiotykiem. Powyższy związek można otrzymywać według licznych znanych sposobów. Wszystkie sposoby obejmują acylowanie kwasu 6-aminopenicylanowego za pomocą pochodnych frnyloglicyny. W tych znanych sposobach podczas acylacji chroni się grupę aminową za pomocą podstawnika, który po acylacji można odszczepić. I tak, według brytyjskiego opisu patentowego Nr 902 703, grupą ochronną jest grupa karbobenzylooksylova, a sól trójetyloaminy i kwasu 6-aminopenicylanowego acyluje się mieszanym bezwodnikiem glicyny utworzonym z chloromrówczanem w środowisku acetonu. Uzyskuje się wydajność do 43%. Grupę ochronną usuwa się z niską wydajnością za pomocą hydrogenolizy.

Według innej metody kwas 6-aminopenicylanowy poddaje się reakcji z kompleksem acylującym przygotowanym z kwasu N-karbobenzylooksyaminofenylacetamidopenicylanowego i chlorowodoru N,N-dwumetylochloformamidu. Produkt przejściowy poddaje się hydrogenolizie (wydajność 62,5%). Produkt końcowy wyodrębnia się przez odparowanie mieszaniny reakcyjnej pod próżnią. Według sposobu opisanego w brytyjskim opisie patentowym Nr 902 719 acylację przeprowadza się przy użyciu chlorowodoru

2

chlorku D-/- α -aminofenylacetynu przy czym powyższy sposób może być stosowany jedynie na skalę laboratoryjną.

Według innego sposobu (Ber. 98/1965); niemiecki opis patentowy nr 789.796) do zabezpieczenia grupy aminowej stosuje się związki β -dwukarboonylowe przy czym biologicznie czynny kwas 6-D-/- α -aminofenylacetamidopenicylanowy otrzymuje się przy użyciu estru acetylooctowego i o-
metoksy-anilidu estru acetylooctowego. W ten sposób na przykład otrzymuje się półhydrat soli potasowej kwasu N-(1-metylo-2-etoksy-karbonylowinylo)-D-/- α -aminofenylacetamidopenicylanowego, który przeprowadza się w mieszaną bezwodnik za pomocą reakcji jego z chlorkiem kwasu piwalinowego w 20-krotnej ilości czterowodorofuranu (oddestylowanego z nad sodu metalicznego). Mieszaną bezwodnik otrzymany w ten sposób poddaje się reakcji z kwasem 6-aminopenicylanowym w suchym chloroformie, do roztworu kwasu 6-aminopenicylanowego dodaje się trójetyloaminę w 30% nadmiarze. Po przeróbce mieszaniny reakcyjnej jako pierwszy rzut uzyskuje się 27% kwasu 6-D-/- α -aminofenylacetamidopenicylanowego; z macierzystego ługu otrzymuje się dalsze 50% ilości produktu, ale zgodnie z treścią powyższego opisu patentowego, produkt ten jest mniej czysty. Straty podczas oczyszczania wynoszą co najmniej 25%. Grupę zabezpieczającą usuwa się na drodze hydrolizy kwasowej. Jeśli został użyty o-metoksyanilid i grupę zabezpieczającą

ca odszczepia się za pomocą hydrolizy przeprowadzanej kwasem solnym, uzyskuje się wydajność surowego produktu wynoszącą 60%.

W węgierskim opisie patentowym nr 152 695 opisano zasadniczo ten sam sposób. Mieszany bezwodnik wytwarza się z chloromrówczanem w obecności katalizatora z soli kwasu -aminofenylooctowego, zabezpieczanych za pomocą estru acetylooctowego, acetyloacetonu, estru kwasu α -metyloacetylooctowego, estru etylowego kwasu cykloheksanokarboksylowego, estru etylowego kwasu cyklopentanokarboksylowego, estru trójetylowego kwasu acetonu dwukarboksylowego, benzoiloacetonu lub 2-acetylocykloheksanonu. Usuwanie grupy zabezpieczającej przeprowadza się również w kwaśnym środowisku. Osiągane wydajności wynoszą 60–80%, w odniesieniu do produktów o różnej czystości. Czystość produktu może się zmieniać w szerokim zakresie (25–79%) i ma często wartość jedynie szacunkową.

Wynalazek niniejszy dotyczy wysoce ekonomicznego sposobu otrzymywania kwasu 6- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego i jego soli.

Otrzymywanie penicylin i ich nietoksycznych soli sposobem według wynalazku polega na usuwaniu grupy o wzorze ogólnym 1 ze związków o wzorze ogólnym 2 lub z ich soli, przy czym we wzorach tych R oznacza rodnik alkilowy, a R_1 oznacza grupę aromatyczną, po czym otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w ich nietoksyczne sole.

Związki o wzorze ogólnym 2 są związkami nowymi, nie opisanymi dotąd w literaturze.

Rodnik R we wzorach 1 i 2 oznacza nasycony rodnik węglowodorowy o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu, korzystnie zawierający 1–4 atomów węgla, taki jak metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy itp. Rodnik R_1 oznacza grupę aromatyczną korzystnie rodnik fenyłowy, który może być dowolnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca. Korzystnie R_1 oznacza rodnik fenyłowy i n-chlorofenyłowy.

Korzystnie w sposób według wynalazku wychodzi się ze związku o wzorze ogólnym 4 lub z jego soli, z którego następnie usuwa się grupę o wzorze ogólnym 3, przy czym we wzorach tych R oznacza grupę alkilową, a X oznacza atom wodoru lub chlorowca.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2, stosuje się korzystnie w postaci optycznie czynnej, ale można również prowadzić proces przy użyciu racematów.

Pośród nowych substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 2 szczególnie odpowiednimi są kwas N-(1-metylo-2-fenylokarbamoilowinylo)-D-/- α -aminofenyloacetylo-6-aminopenicylanowy, kwas N-(1-metylo-2-m-chlorofenylokarbamoilowinylo)-D-/- α -aminofenyloacetylo-6-aminopenicylanowy i ich sole.

Jako sole związków o wzorze ogólnym 2, które można zastosować są te, które otrzymuje się z nieorganicznymi zasadami, takimi jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy, albo też z organicznymi zasadami, takimi jak trójetyloamina.

Usuwanie grupy o wzorze 1 ze związków o wzorze 2 lub z ich soli można przeprowadzać w kwaśnym środowisku. Korzystnie reakcję prowadzi się przy wartości pH w zakresie 1–3, a zwłaszcza 2–2,5.

Kwaśne środowisko uzyskuje się korzystnie przy pomocy kwasów mineralnych, a zwłaszcza kwasu solnego.

Związki o wzorze ogólnym 2 i ich sole są — jak to już uprzednio podano — nowymi pochodnymi, które otrzymuje się w wyniku reakcji soli kwasu 6-aminopenicylanowego ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 , R_3 i R_4 oznaczają wodór lub grupę alkilową, R_5 oznacza grupę aromatyczną, R_6 oznacza grupę alkilową, a R_7 oznacza grupę aromatyczną, lub też z jego odmianą tautomeryczną.

Powyższą reakcję można korzystnie przeprowadzić działaniem soli trzeciorzędowej aminy kwasu 6-aminopenicylanowego na związek o wzorze 5 w środowisku chloroformu. Można również sól zasadową 6-aminopenicylanowego poddać reakcji z acetonowym roztworem mieszanego bezwodnika w środowisku wodnym. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności trójetyloaminy.

Jeżeli reakcję prowadzi się w chloroformie, jako środowisku to otrzymuje się związki o wzorze 2 w dobrze wykształconej, krystalicznej postaci. Sposób ten nadaje się szczególnie do otrzymywania trójetyloaminowej soli kwasu N-(1-metylo-2-fenylokarbamoilowinylo)-D-/- α -aminofenyloacetylo-6-aminopenicylanowego. Otrzymany w ten sposób produkt można przeprowadzić w sole z innymi organicznymi zasadami za pomocą ogólnie znanych metod klasycznych.

Według szczególnie korzystnej odmiany sposobu według wynalazku, wyodrębnienie związku o wzorze 2 w postaci krystalicznej nie jest konieczne. W przypadku tym acetonowy roztwór bezwodnika poddaje się reakcji z wodnym roztworem soli alkalicznej kwasu 6-aminopenicylanowego. Aceton usuwa się i grupę zabezpieczającą odszczepia za pomocą kwasu (pH=2–2,5). Wartość pH mieszaniny doprowadza się do 4,8–5 przez dodanie chloroformu wolnego od alkoholu dzięki czemu otrzymuje się trójhydrat kwasu α -aminofenyloacetamidopenicylanowego w postaci krystalicznej z prawie teoretyczną wydajnością.

Otrzymany w ten sposób produkt, można przeprowadzić w sole za pomocą zwykłych metod. W celu utworzenia soli można stosować zasady nieorganiczne, takie jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek potasowy, jak również zasady organiczne, takie jak trójetyloamina. Jeżeli otrzymuje się racemiczny kwas α -aminofenyloacetamidopenicylanowy, to można rozdzielić go ogólnie znanymi metodami wydzielenia izomerów optycznie czynnych. Według korzystnej odmiany sposobu według wynalazku stosuje się optycznie czynne materiały wyjściowe, dzięki czemu otrzymuje się końcowe produkty w postaci optycznie czynnej. Zaletą tego sposobu według wynalazku jest fakt otrzymywania sposobem bardzo ekonomicznym, w wysoce czystej formie terapeutycznie użytecznego kwasu α -aminofenyloacetamidopenicylanowego.

Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku za-

warte są w przykładach, które nie ograniczając zakresu wynalazku służą jedynie do bliższego objaśnienia sposobu.

Przykład I. Do zawiesziny 64,8 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego w 500 ml bezwodnego, wolnego od alkoholu, chloroformu dodaje się kroplami, mieszając w kąpeli lodowej, 84 ml trójetiloaminy. Mieszaninę miesza się przez 2 godziny, po czym utworzony klarowny roztwór oziębia się do temperatury -20°C i dodaje się 123 g krystalicznego, bezwodnika mieszanego utworzonego z kwasu N-(1-metylo-2-fenylkarbamoylo-winylo)-D-/- α -aminofenylooctowego i kwasu dwuetylooctowego. Temperaturę mieszaniny podnosi się do 15°C . Mieszaninę reakcyjną miesza się w tej temperaturze przez 2 godziny, a następnie w temperaturze pomiędzy -3 i -1°C przez 1 godzinę. Otrzymany w ten sposób klarowny roztwór (o wartości pH około 7) oziębia się do temperatury -20°C , po czym dodaje się kroplami 3 l bezwodnego eteru, oziębionego do temperatury -20°C . Strącona sól trójetiloaminy jest początkowo kleista, jednakże wkrótce po odstaniu staje się krystaliczna. Sól oddziela się, suszy w temperaturze pokojowej pod próżnią (1 mm Hg) nad pięciotlenkiem fosforu i rozciera na proszek z 500 ml bezwodnego acetonu. Produkt strącony w formie jednolitych, heksagonalnych blaszek odsąca się przy pomocy pompki ssącej, przemycza trzykrotnie 50 ml acetonu i suszy w pokojowej temperaturze pod próżnią (1 mm Hg) do uzyskania stałej wagi. W ten sposób otrzymuje się 158 g soli trójetiloaminowej kwasu N-(1-metylo-2-fenylkarbamoylo-winylo)-D-/- α -aminofenylooctowego w postaci śnieżnobiałych kryształów. Temperatura topnienia otrzymanego związku wynosi $165-167^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem).

Według znanej metody miareczkowania jodometrycznego na 0,01 g produktu zużywa się 15,1 ml 0,01 n roztworu jodu. $\alpha_{\text{D}}^{20} = +170^{\circ}$ ($c=1$ w chloroformie) przy natychmiastowym odbarwieniu z czerwieni; i 157° po 30 minutach.

Analiza: N=11,42%; S=5,3%.

Produkt można przekrystalizować z chloroformu jako środowiska przez dodanie jego w ilości równoważnej ilości eteru. W ten sposób otrzymuje się jasne wielościanny.

Przykład II. 21,6 g kwasu 6-aminopenicylanowego (o czystości 98–100%) rozprowadza się w formie zawiesziny w 70 ml wody destylowanej, (z której uprzednio usunięto dwutlenek węgla przez ogrzewanie do wrzenia i chłodzenie), po czym w temperaturze około 0°C , podczas energicznego mieszania, dodaje kroplami, taką ilość stężonego, wolnego od węglanów roztworu wodorotlenku sodowego, która wystarcza do rozpuszczenia kwasu 6-aminopenicylanowego. Wartość pH nie może być wyższa od 7,8 nawet chwilowo, przy czym zużywa się około 12,5 ml 8n roztworu wodorotlenku sodowego. Wartość pH klarownego lekko zabarwionego roztworu wynosi 7,5–7,8. Bezwodnik mieszany przygotowuje się z 38,8 g soli potasowej kwasu N-(1-metylo-2-fenylkarbamoylo-winylo)-D-/- α -aminofenylooctowego i chlorku kwasu dwu-

etylooctowego w 200 ml acetonu. Przygotowany jak powyżej podano roztwór soli sodowej kwasu 6-aminopenicylanowego wlewa się szybko, utrzymując temperaturę między -40°C a -50°C , do acetonowego roztworu, zawierającego bezwodnik mieszany. Jednocześnie dodaje się do mieszaniny 14 ml trójetiloaminy i 15 ml acetonu. Temperatura podnosi się do $(-20) - (-25)^{\circ}\text{C}$. Roztwór miesza się w dalszym ciągu i przerywa chłodzenie. W ciągu 2 godzin temperatura mieszaniny dochodzi do $(-2) - (-0)^{\circ}\text{C}$. Wartość pH klarownej, prawie bezbarwnej mieszaniny reakcyjnej zawierającej niewielką ilość osadu wynosi około 6,5–7,0. Po dodaniu 100 ml n-butanolu, oddestylowuje się aceton, w trakcie tego mieszając. Temperatura nie powinna przekroczyć 0°C . Po dodaniu 40 ml wody wlewa się w ciągu 5 minut w temperaturze około -10°C , 50 ml 6n kwasu solnego. Mieszaninę miesza się przez 25 minut w temperaturze -10°C i pH mieszaniny osiąga wartość 2–2,5. Przez dodawanie kroplami 8n roztworu wodorotlenku sodowego podczas energicznego mieszania, doprowadza się pH mieszaniny do 4,8–5. Podczas dodawania temperatura nie powinna przekroczyć 0°C . Po dodaniu 150 ml chloroformu wolnego od alkoholu wytrąca się natychmiast w krystalicznej postaci kwas 6-D-/- α -aminofenyloacetamidopenicylanowy. Mieszaninę poddaje się mieszaniu trwającemu 3 godziny w temperaturze 0°C , po czym osad odsąca się za pomocą pompki ssącej, pozostałość przemycza na sączku wodą, aż do odmycia halogenu, następnie całkowicie odsysa, przemycza bezwodnym acetonem i suszy w temperaturze pokojowej pod próżnią aż do uzyskania stałego ciężaru.

W ten sposób otrzymuje się śnieżnobiały kwas 6-D-/- α -aminofenyloacetamidopenicylanowy o temperaturze topnienia $203-204^{\circ}\text{C}$. Stosując znane miareczkowanie jodometryczne na 0,01 g produktu zużywa się 21,4 ml 0,01 n roztworu jodu. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +234 - 242^{\circ}$ ($c=0,25$; w 0,1 n HCL).

Po przesuszeniu produktu w temperaturze 60°C (3 mm Hg) w ciągu 3 godzin ubytek ciężaru wynosi 12–13%. Produkt całkowicie spełnia wymagania Rejestru Związkowego.

Przykład III. Otrzymywanie kwasu N-6-(D-/- α -aminofenyloacetamido)-penicylanowego. Bezwodnik mieszany otrzymuje się z 21 g soli potasowej kwasu N-(1-metylo-2-m-chlorofenylkarbamoylo-winylo)-D-/- α -aminofenylooctowego i 6,72 g chlorku kwasu dwuetylooctowego w 100 ml acetonu, zgodnie z opisanym uprzednio postępowaniem. Do roztworu bezwodnika dodaje się wodny roztwór 10,8 g soli sodowej kwasu 6-aminopenicylanowego w temperaturze -50°C . Jednocześnie dodaje się roztwór 2,75 g bezwodnego węglanu sodowego i 10 ml wody. Reakcję prowadzi się jak opisano w przykładzie II, po czym do bezbarwnej, klarownej mieszaniny reakcyjnej (pH=6,5) wlewa się w ciągu 5 minut 25 ml 6 n kwasu solnego. Podczas dodawania utrzymuje się temperaturę około -10°C , przy czym chwilowo, wytrąca się osad, który po 5 minutach rozpuszcza się. Po 30 minutach bezwodną prawie bezbarwną mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się najpierw 15 ml chloroformu, a na-

stępnie dwukrotnie, każdorazowo po 100 ml chloroformu. Wartość pH silnie kwaśnego ($\text{pH}=2-2,5$) oddzielnego, wodnego roztworu doprowadza się do 4,8 przez dodanie stężonego roztworu wodorotlenku sodowego, energicznie mieszając w temperaturze nie przekraczającej 0°C . Mieszaninę reakcyjną stanowiącą gęstą masę krystaliczną miesza się przez 3 godziny w lodowatej kąpeli po czym produkt odsącza się przy pomocy pompki ssącej i przemywa zimną, destylowaną wodą, aż do odmycia halogenków. Wodę usuwa się przez przemycie produktu acetonem, po czym suszy go w temperaturze pokojowej pod próżnią aż do osiągnięcia stałego ciężaru. W ten sposób otrzymuje się 11,25 g śnieżnobiałego kwasu 6-D-/- α -aminofenyloacetamidopenicylanowego o temperaturze topnienia $203-204^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem).

(α) $D^{20}=+239-245^{\circ}$ ($c=0,25$ w wodzie)

Oznaczona zawartość wody krystalicznej wynosi 13%. chloroformowego roztworu można odzyskać meta-chloroanilid kwasu acetylooctowego i kwas dwuetylooctowy względnie bezwodnik używane przy otrzymywaniu soli potasowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania penicylin, **znamienny tym**, że ze związku o wzorze ogólnym 2, w którym

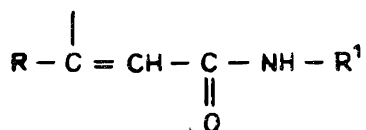
R oznacza niższą grupę alkilową, a R_1 oznacza grupę aromatyczną, usuwa się na drodze hydrolizy kwasowej grupę o wzorze 1, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie i o ile to pożądane, otrzymane w ten sposób związki przeprowadza się w ich nietoksyczne sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ze związków o wzorze ogólnym 4, w którym R oznacza grupę alkilową, a X oznacza atom wodoru, lub chlorowca lub z ich soli usuwa się grupę o wzorze ogólnym 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie o ile to pożądane, otrzymane w ten sposób związki przeprowadza się w ich nietoksyczne sole.

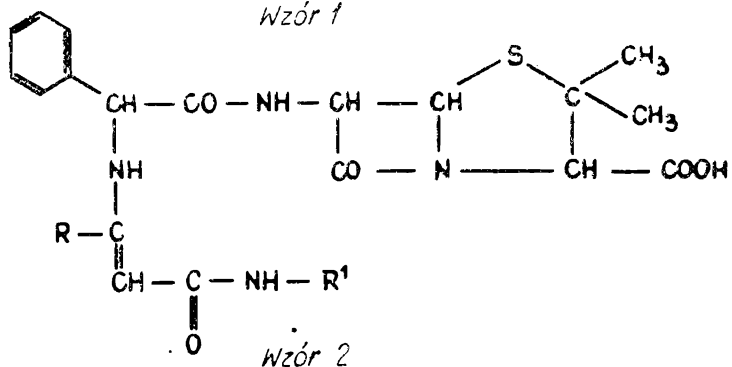
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki o wzorze 2 w ich optycznie czynnych postaciach.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że kwas N-(1-metylo-2-fenylkarbamoilowinylo)-D-/- α -aminofenyloacetylo-6-aminopenicylanowy lub jego sól traktuje się kwasem solnym.

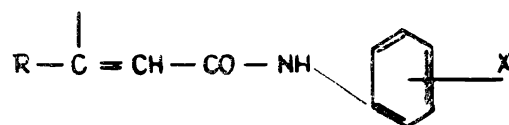
5. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że kwas N-(1-metylo-2-n-chlorofenylkarbamoilowinylo)-D-/- α -aminofenyloacetylo-6-aminopenicylanowy lub jego sól traktuje się kwasem solnym.



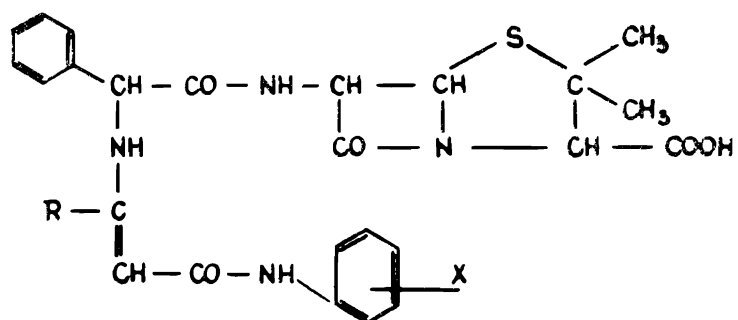
Wzór 1



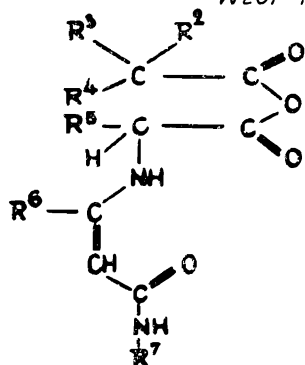
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5