



BIBLIOTEKA

Patent dodatkowy
do patentu

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Kl. 12 o 25

Zgłoszono: 31.III.1961 (P 96 167)

Pierwszeństwo: 31.III.1960 dla zastrz. 5
18.VII.1960
dla zastrz. 4, 6, 11
Wielka Brytania

MKP C 07

UKD

Opublikowano: 5.IX.1964

Właściciel patentu: Beecham Research Laboratories Limited Brentford
(Wielka Brytania)

Sposób otrzymywania nowych penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych penicylin, a zwłaszcza nowej grupy penicylin, stanowiących pochodne kwasu 6-amino-penicylanowego i posiadających znaczenie jako czynniki antybakteryjne, dodatki żywieniowe w pożywieniu zwierząt, środki stosowane w leczeniu „mastitis” (zapalenie gruczołu sutkowego) bydła oraz jako czynniki terapeutyczne dla drobiu i zwierząt włącznie z człowiekiem, stosowane zwłaszcza w leczeniu chorób infekcyjnych wywołanych przez bakterie gramododatnie.

Czynniki antybakteryjne jak benzylopenicylina stosowane dotychczas posiadały znaczną skuteczność w terapii zakażeń wywołanych przez bakterie gramododatnie. Jednakże czynniki te posiadały poważne wady do których zalicza się nietrwałość ich w wodnych roztworach kwasów, na przykład przy stosowaniu doustnym oraz nieskuteczność w stosunku do licznych tak zwanych odpornych na penicylinę szczepów bakterii, na przykład w stosunku do odpornych na penicylinę szczepów *Staphylococcus aureus* powodujących penicylinazę. Liczne z nowych penicylin wytwarzanych sposobem według wynalazku wykazują poza swoją potencjalną aktywnością antybakteryjną zwiększoną odporność na niszczące działanie penicylinazy i tym samym działają skutecznie przeciwko odpornym szczepom bakterii. Ponadto niektóre z tych nowych penicylin są trwałe w obecności kwasów.

2

Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych penicylin o wzorze ogólnym 1, w którym Z oznacza resztę podstawionego lub niepodstawionego heterocyklicznego układu pierścieniowego, R_1 i R_2 są takie same lub różne i każde z nich oznacza grupę alkilową, arylową, acylową, aralkilową, cykloalkilową, heterocykliczną, alkoksylową, aryloksylową, aralkoksylową, alkilotio-, arylotio- lub aralkilotio- ewentualnie podstawioną albo atom chlorowca, albo też R_1 albo R_2 mogą stanowić część dalej podstawionego lub niepodstawionego układu cyklicznego skondensowanego z pierścieniem zawierającym Z.

Solami penicylin są nietoksyczne sole metali, takie jak sole sodowa, potasowa, wapniowa, glinowa, amonowa oraz podstawione sole amonowe, na przykład sole nietoksycznych amin, jak trójalkilaminy łącznie z trójetyloaminą, prokainą, dwubenzyloaminą, N-benzylo-beta-fenetyloetyloaminą, 1-efenaminą, N,N'-dwubenzyloetylenodwuaminą, dehydroabietyloaminą, N,N'-dwo-dehydroabietyloetylenodwuaminą i inne aminy stosowane do sporządzania soli z benzylopenicyliną.

Najbardziej pożądana grupa związków posiada wzór ogólny 2, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne, każde z nich oznacza grupę alkilową, arylową, acylową, aralkilową, cykloalkilową, heterocykliczną, alkoksylową, aryloksylową, aralkoksylową, alkilotio-, arylotio-, aralkilotio-, ewentualnie

podstawioną albo atom chlorowca. W tej grupie związków szczególnie interesującymi są te, w których jedna z grup R_1 i R_2 jest podstawiona lub niepodstawiona grupą fenyłową, a druga niskocząsteczkową grupą alkilową.

Sposób otrzymywania nowych penicylin o wzorze ogólnym 1 i ich nietoksycznych soli, polega na tym, że kwas 6-aminopenicylanowy lub roztwór zawierający kwas 6-aminopenicylanowy poddaje się reakcji z chlorkiem kwasowym, bromkiem kwasowym lub bezwodnikiem kwasowym lub mieszaniną bezwodnikiem, pochodzącym z kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane powyżej.

Jedna z metod otrzymywania związków według wynalazku za pomocą mieszanego bezwodnika chloromrówczanu alkilu polega na zmieszaniu kwasu o ogólnym wzorze 3 z chloromrówczanem alkilu i trzeciorzędową hydrokarbonylową lub alifatyczną aminą, taką jak trójetiloamina w bezwodnym, obojętnym i korzystnie mieszającym się z wodą rozpuszczalniku, na przykład w dioksanie i jeżeli to jest pożądane z małą ilością czystego, suchego acetonu. Do tego roztworu mieszanego bezwodnika dodaje się oziębiony roztwór kwasu 6-aminopenicylanowego i trzeciorzędowej hydrokarbonylowej aminy, na przykład trójetiloaminy, w takim rozpuszczalniku jak woda, aby utworzyć podstawioną sól amoniową pożądanego produktu. Następnie, jeżeli to jest pożądane mieszaninę można ekstrahować przy wartości pH alkalicznym nierozpuszczalnym w wodzie rozpuszczalnikiem, na przykład eterem, w celu usunięcia nieprzereagowanych substancji wyjściowych. Następnie produkt znajdujący się w fazie wodnej przeprowadza się w wolny kwas przez dodanie rozcieńczonego kwasu mineralnego, korzystnie na zimno pod warstwą eteru. Później wolny kwas ekstrahuje się niemieszającym się z wodą obojętnym organicznym rozpuszczalnikiem, na przykład eterem i otrzymany wyciąg przemycza wodą i suszy. Produkt znajdujący się w eterowym wyciągu w postaci wolnego kwasu przeprowadza się następnie w sól dowolnego metalu lub sól aminową przez dodanie odpowiedniej zasady, na przykład wolnej aminy, takiej jak zasada prokainowa lub roztwór 2-etylokapronianu potasu w osuszonym n-butanolu. Zazwyczaj sole te nie rozpuszczają się w takich rozpuszczalnikach jak eter i można je uzyskać ponownie w czystej postaci przez zwykłe przesączenie.

Inna metoda otrzymywania eterowego roztworu kwasowej postaci związku według wynalazku polega na sporządzeniu wodnego roztworu kwasu 6-aminopenicylanowego z kwaśnym węglanem sodowym i na następnym dodaniu chlorku kwasowego. Mieszaninę ekstrahuje się eterem w celu usunięcia nieprzereagowanych lub shydrolizowanych substancji wyjściowych. Roztwór zakwasza się i produkt w postaci wolnego kwasu ekstrahuje się eterem. Wyciąg eterowy suszy się, na przykład bezwodnym siarczanem sodowym, zaś środek suszący usuwa się, a z osuszonego wyciągu eterowego z łatwością wyosabia się produkt, korzystnie w postaci soli nierozpuszczalnej w eterze, na przykład soli potasowej. Ten sposób otrzymywa-

nia stosuje się w przypadku, gdy chlorek kwasowy reaguje z pierwszorzędową aminą bardziej gwałtownie niż czyni to z wodą, co określa się zwykłą próbą. W sposobie tym chlorek kwasowy można zastąpić równoważnikową ilością odpowiedniego bromku kwasowego lub bezwodnika kwasowego.

W przypadku, gdy chlorek kwasowy reaguje bardziej gwałtownie z wodą niż z kwasem 6-aminopenicylanowym, konieczne jest stosowanie warunków bezwodnych. Wobec tego kwas 6-aminopenicylanowy i trójetiloaminę miesza się z bezwodnym rozpuszczalnikiem, na przykład acetonem, chloroformem lub dwuchlorkiem metylenu, a następnie dodaje chlorek kwasowy do tego samego rozpuszczalnika. Otrzymaną mieszaninę zakwasza się i usuwa warstwę wodną. Warstwę rozpuszczalnika traktuje się roztworem kwaśnego węgla sodowego lub potasowego i następnie oddziela warstwę wodną kwaśnego węgla i zateża w celu wyodrębnienia sodowej lub potasowej soli penicyliny.

Ponieważ pewne antybiotyczne substancje uzyskané sposobem według wynalazku są związkami stosunkowo nietrwałymi z łatwością ulegającymi zmianom chemicznym ujawniającym się w utracie aktywności antybiotycznej, pożądane jest dobranie umiarkowanych warunków reakcji, w których unika się rozkładu związków. Zastosowane warunki reakcyjne oczywiście zależą będą w znacznym stopniu od zdolności reakcyjnej stosowanych reagentów chemicznych. W większości przypadków należy zastosować kompromis pomiędzy zastosowaniem warunków bardzo łagodnych w ciągu dłuższego okresu czasu, a użyciem surowych warunków w krótszym okresie czasu, licząc się z możliwością rozkładu niektórych substancji antybiotycznych.

Odpowiednia temperatura dla procesów według wynalazku na ogół nie powinna przekraczać 30°C, w wielu wypadkach odpowiednią temperaturą jest temperatura otoczenia. Ponieważ w procesach według wynalazku należy unikać stosowania silnych kwasów lub alkali stwierdzono, że korzystnie jest prowadzić reakcję przy wartości pH 6—9. Powyższe wartości pH uzyskuje się łatwo stosując bufor, na przykład roztwór kwaśnego węgla sodowego lub bufor sodowy. Jako dodatek do stosowanych wodnych środowisk reakcyjnych łącznie z przesączonymi fermentującymi bulionami lub wodnymi roztworami surowego kwasu 6-aminopenicylanowego można także stosować organiczne rozpuszczalniki, na przykład dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, chloroform, aceton, dwuchlorek metylenu, metyloizobutyloketon i dioksan. Często bardzo korzystnym jest dodawać wodny roztwór soli kwasu 6-aminopenicylanowego do roztworu czynnika acylującego w obojętnym mieszającym się z wodą rozpuszczalniku, takim jak aceton lub dwumetyloformamid. Energiczne mieszanie jest oczywiście wskazane, gdy obecnych jest więcej niż jedna faza, na przykład ciało stałe i ciecz lub dwie fazy ciekłe.

Po zakończeniu reakcji, o ile to pożądane, produkty wyosobnia się stosując metody używane w przypadku benzylopenicyliny i fenoksymetyloopenicyliny. A więc produkt można ekstrahować ete-

rem dwuetylowym lub n-butanolem przy kwaśnym pH, a następnie wyizolować go stosując liofilizację lub przeprowadzając w sól nierozpuszczalną w rozpuszczalniku przez zobojętnienie roztworem 2-etylokapronianu sodowego lub potasowego w n-butanolu albo produkt można wytrącić z wodnego roztworu w postaci nierozpuszczalnej w wodzie soli aminowej lub wyosobnić bezpośrednio przez liofilizację, najkorzystniej w postaci soli sodowej lub potasowej. Kiedy produkt otrzymuje się w postaci soli trójetiloaminy, to przeprowadza się go w wolny kwas, a następnie w inne sole używając sposobów stosowanych w przypadku benzylopenicyliny i innych penicylin. W ten sposób ostrożne traktowanie takiego związku trójetiloaminy w roztworze wodnym za pomocą wodorotlenku sodowego prowadzi do otrzymania soli sodowej, przy czym trójetiloaminę można usunąć przez ekstrakcję toluenem. W wyniku działania na sól sodową roztworami wodnymi mocnych kwasów otrzymuje się związek w formie kwasowej, który następnie można przeprowadzić podczas reakcji z zasadą aminową, na przykład z prokainą w inne sole aminowe. Utworzone w ten sposób sole wyodrębnia się stosując liofilizację lub gdy produkt jest nierozpuszczalny — sączenie. Jedną z metod wyodrębniania produktu w postaci krystalicznej soli potasowej polega na wyekstrahowaniu produktu z kwaśnego, na przykład o wartości $\text{pH} = 2$ wodnego roztworu eterem dwuetylowym, osuszeniu eteru i dodaniu co najmniej jednego równoważnika stężonego roztworu 2-etylokapronianu potasowego w osuszonym n-butanolu. Sól potasowa powstaje i wytrąca się w postaci krystalicznej, po czym odsącza się ją lub otrzymuje przez dekantację.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek. W przykładach tych zastosowano głównie trzy różne sposoby acylowania, oznaczone jako metody A, B i C.

Przykład I. Metoda A. 4,6-dwumetylo- α -piron-5-ylopenicylina (sól sodowa).

Do mieszanej, chłodzonej lodem mieszaniny 8,64 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 11 ml trójetiloaminy i 60 ml osuszonego chloroformu dodaje się powoli roztwór 7,5 g chlorku izodehydroacetylu (Salemink, Rec. Trav. chim., 1959, 78, 364) w 60 ml osuszonego chloroformu, a następnie mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Po zateżeniu *in vacuo* w temperaturze pokojowej mieszaninę wytrząsa się ze 120 ml wody i rozdziela warstwy. Fazę wodną doprowadza się do wartości $\text{pH} 7$ przez dodanie kwaśnego węglanu sodowego i przemywa eterem (2×100 ml), a następnie butanolem (2×30 ml), po czym na warstwę wodną nalewa się 30 ml butanolu i zakwasza normalnym roztworem kwasu solnego do wartości $\text{pH} 3$. Warstwy rozdziela się i warstwę wodną ekstrahuje dalszymi dwiema 20 ml porcjami butanolu. Połączone wyciągi butanole (które w tym stadium zawierają wolny kwas penicylinowy) przemywa się 25 ml wody, a następnie zobojętnia przez dodanie w trakcie energicznego wstrząsania 20 ml 8%-ego roztworu kwaśnego węglanu sodowego. Następnie warstwy roz-

dziela się i warstwę wodną odparowuje w niskiej temperaturze pod ciśnieniem do uzyskania zanieczyszczonej soli sodowej 4,6-dwumetylo- α -piron-5-ylo-penicyliny, w postaci brązowego higroskopijnego ciała stałego, które w końcu osusza się w eksykatorze próżniowym. Wydajność 3,55 g.

Produkt w stężeniu 5 mcg/ml zahamował wzrost *Staph. Oxford*.

Przykład II. Metoda B. 2,4,5-trójetilo-3-furylo-penicylina (sól sodowa).

Do mieszanego roztworu 3,46 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 135 ml 3%-ego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego i 40 ml acetonu dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 5,77 g chlorku 2,4,5-trójetilo-3-furoilu w 95 ml osuszonego acetonu. Mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin, a następnie przesącza. Przesącz ekstrahuje eterem (2×150 ml). Następnie na wodną warstwę nalewa się 75 ml eteru i doprowadza do $\text{pH} 2$ przez dodanie rozcieńczonego kwasu solnego. Warstwy rozdziela się i fazę wodną ekstrahuje dwiema dalszymi 50 ml porcjami eteru. Połączone ekstrakty eterowe (które w tym stadium zawierają wolny kwas penicylinowy) przemywa się wodą (3×25 ml), a następnie wytrząsa z odpowiednią ilością 8%-go roztworu kwaśnego węglanu sodowego, w celu zneutralizowania warstwy wodnej ($\text{pH} 7$). Obojętną warstwę wodną oddziela się, przemywa eterem i odparowuje w niskiej temperaturze pod ciśnieniem. Pozostałość suszy się w próżni nad pięciotlenkiem fosforu do uzyskania surowej soli sodowej 2,4,5-trójetilo-3-furylo-penicyliny, w postaci białego proszku (7,42 g). Oznaczenie kolorymetryczne przy użyciu hydroksylaminy wobec standardu benzylopenicyliny wykazuje 36% czystości.

Produkt w stężeniu 5 mcg/ml hamował *Staph. Oxford*, w stężeniu 25 mcg/ml — *Staph. 1*, a w stężeniu 25 mcg/ml — *Staph. 2*.

Zastosowany w przykładzie tym chlorek 2,4,5-trójetilo-3-furoilu otrzymuje się przez ogrzewanie odpowiedniego kwasu z chlorkiem tionylu i śladami pirydyny, usunięcie w próżni nadmiaru reagenta i krystalizację pozostałości z lekkiej ropy naftowej, w celu otrzymania bezbarwnych igiełek, o temperaturze topnienia $97 - 98^\circ\text{C}$.

Przykład III. Metoda C. Otrzymywanie 2,4-dwumetoksy-3-chinolilopenicyliny.

Do zawiesiny 4,66 g kwasu 2,4-dwumetoksychinolino-3-karboksylowego w 32 ml osuszonego chloroformu dodaje się w trakcie mieszania 5,8 ml trójetiloaminy, w celu otrzymania przezroczystego, żółtego roztworu. Roztwór ten ochładza się do temperatury -20°C , a następnie traktuje w ciągu 5 minut roztworem (1,64 ml) chlorku tionylu w 6,5 ml osuszonego chloroformu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze -20°C .

Otrzymany żółty roztwór, zawierający chlorek 2,4-dwumetoksychinolino-3-karbonylu dodaje się w ciągu 10 minut do zawiesiny 4,33 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 100 ml osuszonego chloroformu, zawierającej 2,9 ml trójetiloaminy w trakcie mieszania. Mieszaninę miesza się nadal w ciągu 3 godzin, a następnie przesącza. Roztwór odparo-

wuje w niskiej temperaturze pod ciśnieniem, w celu uzyskania brązowej, gumowatej pozostałości, którą wytrząsa się z 40 ml wody i 150 ml eteru.

Wyciąg eterowy odparowuje się w niskiej temperaturze pod ciśnieniem i otrzymuje się jasno-
żółte ciało stałe, stanowiące surową sól trójetylo-
aminy z 2,4-dwumetoksy-3-chinolilopenicyliną
(3,02 g).

Oznaczenia kolorymetryczne z hydroksylaminą
wobec benzylopenicyliny jako standartu wykazują,
że produkt jest czysty w 39%.

Związek ten hamował *Staph. Oxford* będąc w
stężeniu 12,5 mg/ml, odporny na benzylopenicyli-
nę *Staph. 1* w stężeniu 25 mcg/ml i odporny na
benzylopenicylinę *Staph. 2* w stężeniu 50 mcg/ml.

Kwas 2,4-dwumetoksychinolino-3-karboksylowy

o temperaturze topnienia 151 — 153°C wytworzono
działaniem metanolanu sodowego w roztworze al-
koholu metylowego na 2,4-dwuchlorochinolino-3-
karboksylan etylu i zmydlenie.

W poniższych tabelach podano serie chlorków
kwasowych, z których każdy reagował z kwasem
6-aminopenicylanowym, zgodnie z powyżej opisa-
nymi metodami. Aktywność antybiotyczną w sto-
sunku do trzech różnych szczepów *Staphylococ-*
cus wyrażono jako Minimalne Stężenie Inhibitora
(M.I.C.). Na dole tabeli podano dla porównania od-
powiednie dane dla penicyliny G. Z trzech szczep-
ów tylko *Staph. Oxford* jest wysoce wrażliwy na
penicylinę G, lecz wszystkie trzy szczepy są wra-
żliwe na wiele z nowych penicylin. *Staph. 1* i *Staph.*
2 produkują penicylinazę.

Chlorek kwasowy	Penicylina	Metoda	M.I.C. mcg/ml penicyliny		
			Staph. Oxford	Staph. 1	Staph. 2
2,4,5-trójmetrylo-3-furoilu	2,4,5-trójmetrylo-3-furylo-	B	0,6	—	—
4,5-dwumetylo-2-fenilo-3-fu- roilu	4,5-dwumetylo-2-fenilo-3-furylo-	A	1,25	6,0	5,0
4-bromo-2,5-dwumetylo-3-te- noilu	4-bromo-2,5-dwumetylo-3-tie- nylo-	A	0,6	62,5	62,5
2-karboetoksy-3,5-dwumetylo- pirolo-4-karbonylu	2-karboetoksy-3,5-dwumetylo- 4-pirylo-	A	1,25	—	—
5-metylo-3-feniloizo-ksazolo- 4-karbonylu	5-metylo-3-fenilo-4-izoksazolilo-	B	0,25	1,25	1,25
3,5-dwufeniloizoksazolo-4-kar- bonylu	3,5-dwufenolo-4-izoksazolilo-	B	2,5	5,0	6,25
3-metylo-5-feniloizoksazolo-4- karbonylu	3-metylo-5-fenilo-4-izoksazolilo-	B	0,1	1,25	1,25
3,5-dwumetyloizoksazolo-4-kar- bonylu	3,5-dwumetylo-4-izoksazolilo-	B	0,25	—	—
5-benzylo-3-metyloizoksazolo- 4-karbonylu	5-benzylo-3-metylo-4-izoksazo- lilo-	B	0,5	—	—
3-metylo-5-styrylo-izoksazolo- 4-karbonylu	3-metylo-5-styrylo-4-izoksazo- lilo-	B	0,1	2,5	1,25
5-III rząd.-butylo-3-feniloizo- ksazolo-4-karbonylu	5-III rząd.-butylo-3-feniloizo- ksazolo-4-karbonylo-	B	5,0	12,5	12,5
5-(2-furylo)-3-metylo-izoksazo- lo-4-karbonylu	5-(2-furylo)-3-metylo-4-izoksa- zolilo-	B	0,1	2,5	2,5
3-metylo-5-(3',5'-dwumetylo-4'- izoksazolilo)izoksazolo-4- karbonylu	3-metylo-5-(3',5'-dwumetylo-4'- izoksazolilo)-4-izoksazolilo-	B	1,25	2,5	5,0
3-metylo-5-(2-tienilo)-izoksazo- lo-4-karbonylu	3-metylo-5-(2-tienilo)-4-izoksa- zolilo-	B	0,25	1,25	1,25
3-(p-chlorofenilo)-5-metyloizo- ksazolo-4-karbonylu	3-(p-chlorofenilo)-5-metylo-4- izoksazolilo-	B	0,02	0,5	0,25
5-(p-chlorofenilo)-3-metyloizo- ksazolo-4-karbonylu	5-(p-chlorofenilo)-3-metylo-4- izoksazolilo-	B	0,02	0,5	0,25
3-metylo-5-(o-nitro-fenilo)-izo- ksazolo-4-karbonylu	3-metylo-5-(o-nitrofenilo)-4-izo- ksazolilo-	B	0,1	1,25	0,5
3-metylo-5-metylmerkaptioizo- ksazolo-4-karbonylu	3-metylo-5-metylmerkaptio-4- izoksazolilo-	A	0,2	—	—
1,3,5-trójfenilo-pirazolo-4-kar- bonylu	1,3,5-trójfenilo-4-pirazolilo-	A	12,5	50,0	62,5
3,5-dwumetylo-1-fenilopirazolo- 4-karbonylu	3,5-dwumetylo-1-fenilo-4-pira- zolilo-	B	0,5	—	—
1,5-dwumetylo-3-fenilopirazolo- 4-karbonylu	1,5-dwumetylo-3-fenilo-4-pira- zolilo-	A	1,25	5,0	5,0
2,4-dwuchloro-6-metylopirydy- no-3-karbonylu	2,4-dwuchloro-6-metylo-3-piry- dylo-	B	6,0	—	—
2,4-dwumetoksy-6-metylopiry- dylo-3-karbonylu	2,4-dwumetoksy-6-metylo-3-pi- rydylo-	C	6,0	25,0	25,0

Chlorek kwasowy	Penicylina	Metoda	M.I.C. mcg/ml penicyliny		
			Staph. Oxford	Staph. 1	Staph. 2
2-dwuetyloamino- 4,6- dwumetylopirymidyno-5-karbonylu	2-dwuetyloamino- 4,6- dwumetylo-5-pirymidylo-	C	5,0	—	—
4,6- dwumetylo- 2- metoksypirymidyno-5-karbonylu	4,6-dwumetylo-2-metoksy-5-pirymidylo-	C	12,5	—	—
4,6- dwumetoksypirymidyno - 5-karbonylu	4,6-dwumetoksy-5-pirymidylo-	A	2,5	6,25	6,25
4- chloro- 6- metoksypirymidyno-5-karbonylu	4-chloro-6-metoksy-5-pirymidylo-	A	0,5	25,0	12,5
2-etylobenzofurano- 3-karbonylu	2-etylo-3-benzofurylo-	B	0,1	—	—
1,2-dwumetyloindolo - 3 - karbonylu	1,2-dwumetylo-3-indolilo-	A	0,5	50,0	50,0
2,4-dwuchlorochinolino- 3-karbonylu	2,4-dwuchloro-3-chinolilo-	B	2,5	12,5	12,5
3- etoksy- 2- metylochinolino- 4-karbonylu	3-etoksy-2-metylo-4-chinolilo-	A	1,25	5,0	5,0
2- etylo- 2- metoksychinolino- 4-karbonylu	2-etylo-3-metoksy-4-chinolilo-	C	2,5	25,0	12,5
3,7 - dwumetoksykumaryno - 4 - karbonylu	3,7-dwumetoksy-4-kumarynilo-	A	0,6	25,0	12,5
Akrydyno-9-karbonylu	9-akrydylo- Penicylina G	A	2,5 0,005	12,5 50,0	12,5 50,0

Przykład IV. Przytoczone poniżej penicyliny otrzymano w wyniku reakcji wymienionych kwasów z kwasem 6-aminopenicylanowym poprzez chlorek kwasowy lub inny odpowiedni produkt pośredni zgodnie z postępowaniem według metody A, B lub C.

Kwas	Penicylina
Kwas 3-o-chlorofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-o-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-m-chlorofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-m-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-(2,4-dwuchlorofenylo)-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-(2,4-dwuchlorofenylo)- 5- metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-(3,4-dwuchlorofenylo)-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-(3,4- dwuchlorofenylo)- 5-metylo- 4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-tolilo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-tolilo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-o-nitrofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-o-nitrofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-m-nitrofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-m-nitrofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-nitrofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-nitrofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-bromofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-bromofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-fluorofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-fluorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-metylosulfonylofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-metylosulfonylofenylo- 5-metylo- 4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-metoksyfenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-metoksyfenylo-5-metylo- 4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-o-metoksyfenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-o-metoksyfenylo-5-metylo- 4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-p-etoksyfenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-p-etoksyfenylo-5-metylo-4-izoksazolilopenicylina.
Kwas 3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.	3-(3,4-dwumetoksyfenylo)-5-metylo- 4-izoksazolilopenicylina.

Kwas

Kwas 3-p-dwumetyloaminofenylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3- α -naftylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3- β -naftylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-fenylo-5-etyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-p-chlorofenylo-5-etyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-fenylo-5-izopropylizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-fenylo-5-metylomerkaptoizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-o-chlorofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-bromofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-o-jodofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-(2,4-dwuchlorofenylo)-izoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-tolilozoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-m-nitrofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-nitrofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-metoksyfenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-etoksyfenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-(2,6-dwumetoksyfenylo)izoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-metylosulfonylofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-fluorofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-cyjanofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-metylomerkaptofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-p-dwumetyloaminofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5- α -naftyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5- β -naftyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-etylo-5-fenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-etylo-5-p-chlorofenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-izopropyl-5-fenyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-III rzęd. butylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-metylo-5-cykloheksyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3-cykloheksylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3- α -furylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Kwas 3- α -tienylo-5-metyloizoksazolo-4-karboksylowy.

Penicylina

3-p-dwumetyloaminofenylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3- α -naftylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3- β -naftylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3-fenylo-5-etylo-4-izoksazolopenicylina.

3-p-chlorofenylo-5-etylo-4-izoksazolopenicylina.

3-fenylo-5-izopropyl-4-izoksazolopenicylina.

3-fenylo-5-metylomerkapto-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-o-chlorofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-bromofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-o-jodofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-(2,4-dwuchlorofenylo)-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-tolilo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-m-nitrofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-nitrofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-metoksyfenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-etoksyfenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-(2,6-dwumetoksyfenylo)-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-metylosulfonylofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-fluorofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-cyjanofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-metylomerkaptofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-p-dwumetyloaminofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5- α -naftylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5- β -naftylo-4-izoksazolopenicylina.

3-etylo-5-fenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-etylo-5-p-chlorofenylo-4-izoksazolopenicylina.

3-izopropyl-5-fenylo-4-izoksazolopenicylina.

III rzęd.-butylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3-metylo-5-cykloheksylo-4-izoksazolopenicylina.

3-cykloheksylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3- α -furylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

3- α -tienylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

Przykład V. Przytoczone poniżej chinolilowe penicyliny otrzymano w wyniku reakcji wymienionych kwasów z kwasem 6-aminopenicylanowym, poprzez chlorek kwasowy lub inny odpowiedni produkt pośredni, zgodnie z postępowaniem według metody A, B lub C.

Kwas

Kwas 3-metylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-etylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-n-propylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-benzylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-fenyllochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-metoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-etoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 3-chloro-4-karboksylowy.
 Kwas 3-bromo-4-karboksylowy.
 Kwas 2-metylo-3-metoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-metylo-3-n-propoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-metylo-3-n-butoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-etylo-3-etoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-etylo-3-n-propoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-etylo-3-n-butoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-n-propylo-3-metoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-n-propylo-3-etoksychinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-etylo-3-metylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-n-propylo-3-etylochinolino-4-karboksylowy.
 Kwas 2-fenyllo-3-metylo-4-karboksylowy.
 Kwas 2-fenyllo-3-etylo-4-karboksylowy.

Penicylina

3-metylo-4-chinolilopenicylina.
 3-etylo-4-chinolilopenicylina.
 3-n-propylo-4-chinolilopenicylina.
 3-benzylo-4-chinolilopenicylina.
 3-fenyllo-4-chinolilopenicylina.
 3-metoksy-4-chinolilopenicylina.
 3-etoksy-4-chinolilopenicylina.
 3-chloro-4-chinolilopenicylina.
 3-bromo-4-chinolilopenicylina.
 2-metylo-3-metoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-metylo-3-n-propoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-metylo-3-n-butoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-etylo-3-etoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-etylo-3-n-propoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-etylo-3-n-butoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-n-propylo-3-metoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-n-propylo-3-etoksy-4-chinolilopenicylina.
 2-etylo-3-metylo-4-chinolilopenicylina.
 2-n-propylo-3-etylo-4-chinolilopenicylina.
 2-fenyllo-3-metylo-4-chinolilopenicylina.
 2-fenyllo-3-etylo-4-chinolilopenicylina.

Liczne z nowych penicylin otrzymanych sposobem według wynalazku posiadają korzystne właściwości, a mianowicie względną stabilność w stosunku do kwasów, dzięki czemu można je stosować doustnie. Jako jednostkę miary tej trwałości oznaczono „okresy półtrwania” kilku nowych penicylin rozpuszczonych w 50%-owym wodnym roztworze etanolu przy wartości pH 1,3 i temperaturze 35°C i porównywano je z odpowiednimi liczbami dla penicyliny G i penicyliny V. Łatwo jest zauważyć, że trwałość penicylin podanych w poniższej tabeli w stosunku do kwasów w porównaniu z trwałością penicyliny V jest korzystniejsza i jest o wiele większa od trwałości penicyliny G.

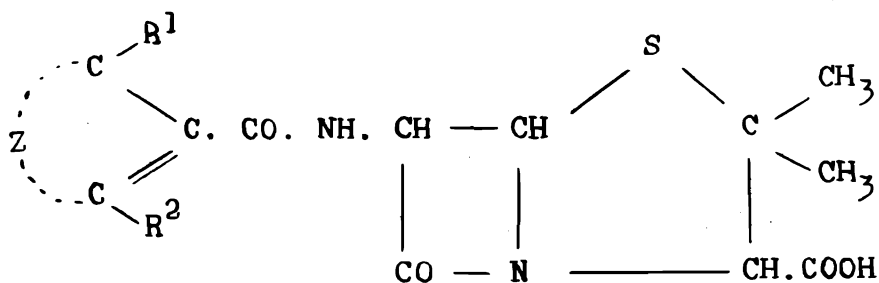
Penicylina	Okres półtrwania przy wartości pH 1,3 w temperaturze 35° C
5-metylo-3-fenyllo-4-izoksazolilo-	160 min.
3-metylo-5-fenyllo-4-izoksazolilo-	160 min.
3-p-chlorofenyllo-5-metylo-4-izoksazolilo-	150 min.
2,4-dwuchloro-6-metylo-3-pirydylo-	> 10 godz.
3-etoksy-2-metylo-4-chinolilo-	> 10 godz.
3,7-dwumetoksy-4-kumarynilo-	> 10 godz.
Penicylina V	160 min.
Penicylina G	3½ min.

Zastrzeżenia patentowe

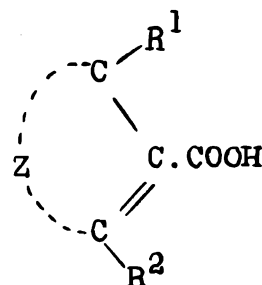
1. Sposób otrzymywania nowych penicylin o ogólnym wzorze 1, w którym Z oznacza resztę podstawionego lub niepodstawionego heterocyklicznego układu pierścieniowego, R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają każdą grupę alkilową, arylową, acylową, aralkilową, cykloalkilową, heterocykliczną, alkoksylową, aryloksylową, aralkoksylową, alkilotio-, arylotio- lub aralkilotio- ewentualnie podstawioną albo atom chlorowca, albo też R_1 lub R_2 mogą stanowić część dalej podstawionego lub niepodstawionego układu cyklicznego, skondensowanego z pierścieniem zawierającym Z, znamieny tym, że kwas 6-aminopenicylanowy albo jego pochodną lub roztwór zawierający kwas 6-aminopenicylanowy poddaje się reakcji z chlorkiem, bromkiem, bezwodnikiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem, pochodzącym z kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym Z, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany produkt, o ile to jest pożądane, przeprowadza się w nietoksyczną sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że kwas 6-aminopenicylanowy stosuje się w postaci obojętnej soli.

3. Sposób według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania penicylin o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i każde z nich oznacza grupę alkilową, arylową, acylową, aralkilową, cykloalkilową, heterocykliczną, alkoksylową, aryloksylową, aralkoksylową, alkilotio, arylotio- lub aralkilotio-, ewentualnie podstawioną lub atom chlorowca, znamieny tym, że kwas 6-aminopenicylanowy lub roztwór zawierający kwas 6-aminopenicylanowy poddaje się reakcji z chlorkiem, bromkiem, bezwodnikiem kwasowym lub mieszanym bezwodnikiem, pochodzącym z kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 4, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i mają wyżej podane znaczenie.
4. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że stosuje się związek o wzorze 4, w którym jedna z grup R_1 i R_2 stanowi podstawioną lub niepodstawioną grupę fenylową, a druga oznacza niskocząsteczkową grupę alkilową.
5. Sposób według zastrz. 1 — 4, znamieny tym, że reakcję prowadzi się w obecności bezwodnego rozpuszczalnika i organicznej zasady.
6. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 5-metylo-3-fenylizoksazolo-4-karbonylu.

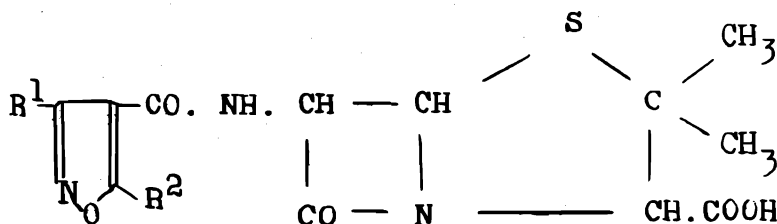
7. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 3-metylo-5-fenylizoksazolo-4-karbonylu.
8. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 5-(2-furylo)-3-metyloizoksazolo-4-karbonylu.
9. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 3-metylo-5-(3',5'-dwumetylo-4'-izoksazolilo)-izoksazolo-4-karbonylu.
10. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 3-metylo-5-(2-tienilo)-izoksazolo-4-karbonylu.
11. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 3-(p-chlorofenilo)-5-metyloizoksazolo-4-karbonylu.
12. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 5-(p-chlorofenilo)-3-metyloizoksazolo-4-karbonylu.
13. Sposób według zastrz. 3, znamieny tym, że jako produkt wyjściowy stosuje się chlorek 3-etoksy-2-metylochinolino-4-karbonylu.



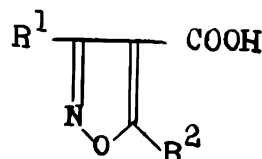
WZOR 1



WZOR 3



WZOR 2



WZOR 4

