

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 88438

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.07.74 (P. 172642)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

MKP C07d 99/16
C07d 99/24

Int. Cl.².

C07D 499/16; 501/60//
A61K 31/43; 31/545

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polski Związek Chemiczny

Twórcy wynalazku: Irena Buśko-Oszczapowicz, Jerzy Cieślak, Andrzej Łukasiewicz

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO- , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną lub podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2, występujące w penicylinach, lub ugrupowanie o wzorze ogólnym 3, występujące w cefalosporynach, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyłową.

Znane sposoby wytwarzania tych antybiotyków polegają na kondensacji chlorków, bezwodników kwasowych, aktywnych estrów, ketonów lub kwasów karboksylowych w obecności N,N-dwucykloheksylokarbodiimidu z kwasem o wzorze ogólnym 4, w którym Z ma podane wyżej znaczenie, lub z solami tych kwasów z metalami alkalicznymi bądź też z aminami trzeciorzędowymi w środowisku wodno-acetonowym lub w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych (opisy patentowe Wielkiej Brytanii nr nr 8773049, 870395, 874414, 874416, 876716, 876662, 878233, 880400 i 882335, Stanów Zjednoczonych Ameryki nr nr 2951839, 2996501 i 3007920, polskie nr nr 55010 i 53617, holenderski nr 7205885 i belgijski nr 771189). Otrzymane w ten sposób antybiotyki beta-laktamowe wyodrębnia się następnie z mieszaniny reakcyjnej najczęściej przez zakwaszenie fazy wodnej i ekstrakcję rozpuszczalnikami organicznymi. Ten sposób wyodrębniania, zwłaszcza przy wielokrotnym powtarzaniu tej operacji i labilności produktu końcowego, powoduje istotne straty antybiotyku.

Sposób według wynalazku pozwala na prowadzenie acylowania w środowisku bezwodnym, co jest szczególnie korzystne w przypadku użycia labilnych halogenków kwasowych, oraz umożliwia wyodrębnienie antybiotyku bez konieczności zakwaszania środowiska reakcji i zmniejszenie strat.

Sposobem według wynalazku sól o wzorze ogólnym 5, w którym Z ma podane wyżej znaczenie, a R_2 oznacza grupę alkilową o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym R_3COOH , w którym R_3 ma podane wyżej znaczenie, taką jak halogenek, mieszaną bezwodnik lub ester. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, takim jak octan etylu, octan butylu, chlorek metylenu, chloroform, w temperaturze -20 – $+30^{\circ}C$, korzystnie w temperaturze -10 – $+25^{\circ}C$, w obecności aminy trzeciorzędowej, takiej jak trójetiloamina, N-mety-

lopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina. Uzyskuje się przy tym sól o wzorze ogólnym 6, w którym R, Z i R₂ mają podane wyżej znaczenie, którą wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej i działaniem wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej mocnego kwasu karboksylowego, takiego jak kwas tróchlorooctowy, lub kwasu mineralnego, takiego jak kwas jodowodorowy, azotowy lub fosforowy, przeprowadza w wodny roztwór soli sodowej lub potasowej odpowiedniego antybiotyku, z którego następnie wyodrębnia się produkt znanymi sposobami.

W przypadku zastosowania rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą można również mieszaninę poreakcyjną poddać bezpośrednio działaniu wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej mocnego kwasu. W takim razie po rozdzieleniu warstw i wyodrębnieniu antybiotyku w warstwie organicznej pozostaje odpowiednia sól aminy o wzorze ogólnym 7, która może być zregenerowana i ponownie użyta do produkcji.

Przykład I. 2,88 g (0,005 m) soli kwasu 6-AP z p-[2,2,2-tróchloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną dodano do 30 ml bezwodnego octanu etylu, ochłodzono do temperatury -5°C , wkropiono 0,66 ml (0,005 m) chlorku fenacetylu w 5 ml octanu etylu, a następnie 0,7 ml (0,005 m) trójetyluaminy w 5 ml octanu etylu i mieszano przez 1 godzinę podnosząc stopniowo temperaturę do temperatury pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono ponownie do temperatury 0°C i przemyto kolejno 10 ml wody, 10 ml 5% NaHCO_3 i ponownie 10 ml wody. Warstwę octanową zatężono do objętości około 10 ml, dodano eteru etylowego i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad odsączono, przemyto eterem etylowym i wysuszono. Otrzymano 2,8 g soli penicyliny G z p-[2,2,2-tróchloro-1-/III-rzęd. butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, co stanowi 81,4% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia tej soli wynosi $160-164^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1770 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1630 cm^{-1} (C=OOH).

Przykład II. 2,8 g (0,004 m) soli penicyliny G z p-[2,2,2-tróchloro-1-/III-rzęd. butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną rozpuszczono w 30 ml octanu etylu i wytrząsano w ciągu 20 minut z roztworem 0,808 g (0,004 m) tróchlorooctanu potasu. Po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną przemyto 5 ml octanu etylu i liofilizowano, otrzymując 1,43 g końcowego produktu, co stanowi 97,0% wydajności teoretycznej. Widmo w podczerwieni i chromatografia cienkowarstwowa na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol-aceton-eter-woda 4 : 1 : 4 : 1 potwierdziły identyczność otrzymanego związku ze standartem soli potasowej penicyliny G.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól 6-ap z p-[tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz chlorek kwasu 2-etoksynaftoesowego uzyskano sól naftyliny z p-[1,2,2-tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 79,8%. Temperatura topnienia tej soli wynosi $155-158^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1770 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 3680 cm^{-1} (C=O amidowej), 1620 cm^{-1} (COOH).

Przykład IV. postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól naftyliny z p-[2,2,2-tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną uzyskano sól potasową naftyliny z wydajnością 95%. Widmo w podczerwieni i chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie II potwierdziły identyczność uzyskanego związku ze standartową próbką naftyliny.

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 6-AP z p-[2,2,2-tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz chlorek fenoksyacetylu otrzymano sól penicyliny V z p-[2,2,2-tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 78,5%. Temperatura topnienia tej soli wynosi $148-155^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1760 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1635 cm^{-1} (COOH).

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól penicyliny V z p-[2,2,2-tróchloro-1-/cykloheksyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz tróchlorooctan potasu otrzymano wodny roztwór soli potasowej penicyliny V, który zakwaszono do wartości pH 3 i pozostawiono do krystalizacji. Po przesączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu uzyskano penicylinę V z wydajnością 85,0%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie II potwierdziły identyczność uzyskanego związku ze standartem penicyliny V.

Przykład VII. 1,9 g (0,0033 m) soli kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego (7-ADCA) z p-[2,2,2-tróchloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną dodano do 30 ml bezwodnego octanu etylu, ochłodzono do temperatury -5°C i wkropiono 0,42 ml (0,0033 m) chlorku fenacetylu w 4 ml octanu etylu, następnie 0,46 ml (0,0033 m) trójetyluaminy w 4 ml octanu etylu i mieszano przez 1 godzinę podnosząc stopniowo temperaturę do temperatury pokojowej. Mieszaninę poreakcyjną ochłodzono ponownie do temperatury 0°C i przemyto 10 ml wody. Do warstwy octanowej dodano 20 ml eteru etylowego i pozostawiono na 4 godziny w temperaturze 0°C ; w tych warunkach, po przemyciu wodą zaczął się stopniowo wytrącać osad soli kwasu 7-fenylaoctylamino-dezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-tróchloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, którą następnie odsączono, przemyto eterem etylowym i osuszono, uzyskując 1,65 g soli, co stanowi 72% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia otrzymanej soli wynosi $167-170^{\circ}\text{C}$

(z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1750 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1640 cm^{-1} (COOH).

Przykład VIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól kwasu 7-fenylacetyloaminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, uzyskano sól potasową kwasu 7-fenylacetyloaminodezacetoksycefalosporanowego z wydajnością 93,5%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie II potwierdziły identyczność uzyskanego związku z solą potasową kwasu 7-fenylacetyloaminodezacetoksycefalosporanowego otrzymaną znanym sposobem.

Przykład IX. 2,88 g (0,005 m) soli kwasu 6-AP z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną dodano do 15 ml bezwodnego chlorku metylenu, oziębiono do temperatury 0°C , dodano 1,03 g (0,005 m) chlorowodoru chlorku D/-/-fenyloglicyny, następnie wkroplono 1,4 ml (0,01 m) trójetiloaminy i mieszano dalsze 1,5 godziny podnosząc stopniowo temperaturę do temperatury pokojowej. Postępując dalej analogicznie jak w przykładzie IV otrzymano 2,15 g soli ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, co stanowi 60,5% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia otrzymanej soli wynosi $178\text{--}181^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1770 cm^{-1} (C=O, β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1630 cm^{-1} (COOH).

Przykład X. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną uzyskano wodny roztwór soli potasowej ampicyliny, który zatężono, następnie zakwaszono do wartości pH 5,8 i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad przemyto wodą i suszono ponownie. Otrzymano trójwodzian ampicyliny z wydajnością 82,3%.

Przykład XI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek benzoilu otrzymano sól penicyliny fenylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 81,5%. Temperatura topnienia soli wynosi $168\text{--}171^{\circ}\text{C}$. Widmo w podczerwieni: 1773 cm^{-1} (C=O, β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O, amidowy), 1630 cm^{-1} (COOH).

Przykład XII. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól penicyliny fenylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano sól potasową penicyliny fenylowej z wydajnością 95,0%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanymi w przykładzie II potwierdziły identyczność uzyskanego związku z penicyliną fenyłową uzyskaną znanym sposobem.

Przykład XIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując mono-chlorek estru benzylowego kwasu fenylomalonowego otrzymano sól estru benzylowego penicyliny α -karboksybenzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 86,6%. Temperatura topnienia wynosi $129\text{--}131^{\circ}\text{C}$. Widmo w podczerwieni: 1770 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1635 cm^{-1} (—COOH).

Przykład XIV. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól estru benzylowego penicyliny α -karboksybenzylowej otrzymuje się sól potasową estru benzylowego penicyliny α -karboksybenzylowej z wydajnością 91,5 i o czystości 94,5%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa potwierdziły identyczność uzyskanego związku z preparatem otrzymanym innym sposobem.

Przykład XV. Postępując analogicznie jak w przykładzie VI, ale stosując sól kwasu 7-aminocefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano sól kwasu 7-fenylacetyloaminocefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 75%. Temperatura topnienia uzyskanej soli wynosi $158\text{--}160^{\circ}\text{C}$ (z rozkładem). Widmo w podczerwieni: 1750 cm^{-1} (C=O β -laktamowy), 1680 cm^{-1} (C=O amidowy), 1635 cm^{-1} (—COOH).

Przykład XVI. Postępując analogicznie jak w przykładzie II, ale stosując azotan sodowy oraz sól kwasu 7-aminocefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano sól sodową kwasu 7-aminocefalosporanowego z wydajnością 80,1%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa potwierdziły identyczność uzyskanego związku z preparatem otrzymanym innym sposobem.

Przykład XVII. 2,88 g (0,005 m) soli kwasu 6-AP z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną dodano do 120 ml bezwodnego octanu butylu, ochłodzono do temperatury -5°C , wkroplono 1,29 g (0,005 m) chlorku 3-o-chlorofenyl-5-metylo-4-izoksazolilowego w 10 ml octanu butylu, a następnie 0,5 g (0,005 m) N-metylomorfoliny w 5 ml octanu etylu i mieszano 1,5 godziny podnosząc temperaturę stopniowo do temperatury pokojowej. Mieszaninę po reakcji ochłodzono ponownie do temperatury 0°C , przemyto kolejno 10 ml wody, 10 ml 5% NaHCO_3 i ponownie 10 ml wody. Warstwę octanową zatężono do objętości około 20 ml, dodano eteru etylowego i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad odsączono, przemyto eterem etylowym i wysuszono. Otrzymano 3,55 g soli penicyliny 3-o-chlorofenyl-5-metylo-4-izoksazolilowej (kloksacyliny) z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną. Tempe-

ratura topnienia wynosi 150–152°C.

Przykład XVIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując sól penicyliny 3-o-chlorofenilo-5-metylo-4-izoksazolidinowej (kloksacyliny) z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano sól potasową kloksacyliny z wydajnością 94,1%. Widmo w podczerwieni i chromatografia cienkowarstwowa potwierdziły identyczność uzyskanego związku ze standartową próbką kloksacyliny.

Przykład XIX. Postępując analogicznie jak w przykładzie IX lecz stosując sól kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego (7-ADCA) z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano sól kwasu 7- α -aminofenylacetamido/-dezacetoksycefalosporanowego (cefaleksyny) z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 61,8%. Z soli tej po rozłożeniu sposobem opisanym w przykładzie X otrzymano cefalosporynę z wydajnością 84,8%. Widmo w podczerwieni potwierdziło identyczność uzyskanego związku ze standartową próbką cefaleksyny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO^* , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną lub podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2, z n a m i e n n y t y m, że sól o wzorze ogólnym 5, w którym Z ma podane wyżej znaczenie, a R_2 oznacza grupę alkilową o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym R_3COOH , w którym R_3 ma podane wyżej znaczenie, taką jak halogenek, mieszaný bezwodnik lub ester, w obecności aminy trzeciorzędowej, takiej jak trójetylamina, N-metylopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak octan etylu, octan butylu, chlorek metylenu, chloroform, otrzymaną sól o wzorze ogólnym 6, w którym R, Z i R_2 mają podane wyżej znaczenie, wyodrębnia się i poddaje działaniu wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej mocnego kwasu karboksylowego, takiego jak kwas trójklorooctowy, lub kwasu mineralnego, takiego jak kwas jodowodorowy, azotowy, fosforowy, po czym z uzyskanego wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej antybiotyku wyodrębnia się produkt w znany sposób.

2. Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefalosporyny, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO^* , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną lub podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyłową, z n a m i e n n y t y m, że sól o wzorze ogólnym 5, w którym Z ma podane wyżej znaczenie, a R_2 oznacza grupę o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub aryloalkilową, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym R_3COOH , w którym R_3 ma podane wyżej znaczenie, taką jak halogenek, mieszaný bezwodnik lub ester, w obecności trzeciorzędowej aminy, takiej jak trójetylamina, N-metylopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, takiego jak octan etylu, octan butylu, chlorek metylenu, chloroform, otrzymaną sól o wzorze ogólnym 6, w którym R, Z i R_2 mają podane wyżej znaczenie, wyodrębnia się i poddaje działaniu wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej mocnego kwasu karboksylowego, takiego jak kwas trójklorooctowy, lub kwasu mineralnego, takiego jak kwas jodowodorowy, azotowy, fosforowy, po czym z uzyskanego wodnego roztworu soli sodowej lub potasowej antybiotyku wyodrębnia się produkt w znany sposób.

