

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 88085

Patent dodatkowy

do patentu _____

Zgłoszono: 31.07.74 (P. 173160)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

MKP C07d 99/16

Int. Cl².

C07D 499/16//

A61K 31/43

Twórcy wynalazku: Irena Buśko-Oszczapowicz, Jerzy Cieślak, Jerzy Kazimierczak

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

Sposób otrzymywania soli kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych, nie opisanych dotychczas w literaturze soli kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym M oznacza atom sodu, potasu, wapnia lub grupę amonową.

Otrzymywane sposobem według wynalazku sole, podobnie jak wolny kwas 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowy oznaczają się silnym działaniem antybiotycznym wobec szeregu szczepów bakterii Gram-ujemnych, a zwłaszcza wobec patogennych szczepów Escherichia Coli, Salmonella i Shigella. Ponadto wykazują one bardzo niską toksyczność w działaniu na organizmy ludzi i zwierząt i są dobrze resorbowane po podaniu doustnym i pozajelitowym dając wysokie poziomy we krwi.

Istotną zaletą soli kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego jest ich znacznie większa trwałość w postaci stałej od wolnego kwasu. Jak wykazały przeprowadzone badania preparaty wolnego kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawierające do 2% wilgoci ogrzewane w temperaturze 85°C po 3 dniach ulegają prawie całkowitej inaktywacji, po 1 miesiącu przetrzymywania w temperaturze 45°C ulegają rozpadowi w 20,5%, zaś po 3 miesiącach przetrzymywania w temperaturze pokojowej stwierdzono 10% rozkładu. Natomiast np. sól amonowa przechowywana w tych samych warunkach wykazywała odpowiednio 20%, 6% i 1,5% rozkładu.

Ta właściwość nowych soli kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego czyni je korzystniejszymi do stosowania w różnych formach farmaceutycznych.

Według wynalazku sole o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym M ma znaczenie podane powyżej otrzymuje się w wyniku działania stechiometrycznych ilości odpowiednich wodorotlenków takich jak sodowy, potasowy, wapniowy lub amonowy na wolny kwas 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowy w roztworach wodnych lub wodno-alkoholowych, korzystnie z alkoholem etylowym, propylowym, izopropylowym, w temperaturze -50° +20°C.

Z otrzymanych roztworów izoluje się sole przez wytrącenie dodatkami organicznych rozpuszczalników korzystnie acetonu, eteru etylowego, eteru butylowego lub też przez liofilizację.

Sposób według wynalazku zapewnia otrzymanie prostą metodą soli z wysoką wydajnością i o wysokiej czystości.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 11,8 g (0,035 m) kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawieszono w 14 ml roztworu woda-alkohol etylowy 5:1, oziębiono do temperatury 0°C i przy intensywnym mieszaniu wkroplono 0,035 m wodnego stężonego roztworu amoniaku. Do uzyskanego roztworu dodano 400 ml acetonu i pozostawiono do krystalizacji w temperaturze 0°C. Otrzymany osad odsączono, przemyto acetonem i wysuszono uzyskując 12,0 g soli amonowej kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego co stanowi 97,0% wydajności teoretycznej. Czystość według oznaczeń jodometrycznych 97,8%. Czystość według oznaczeń mikrobiologicznych 99,0%

$$[\alpha]_D^{20} = 310^\circ (c = 1, H_2O)$$

Widmo w podczerwieni: 1755 cm⁻¹ (C = O, β-laktamowy), 1690 cm⁻¹ (C = N), 1620 cm⁻¹ (COOH)

Przykład II. 11,8 g (0,035 m) kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawieszono w 9 ml roztworu woda-alkohol etylowy 5:1 oziębiono do temperatury 0°C i przy intensywnym mieszaniu wkroplono roztwór 1,96 g (0,035 m) wodorotlenku potasowego w 5 ml roztworu woda-alkohol metylowy 10:1. Zawiesina ulega rozpuszczeniu. Następnie do otrzymanego roztworu dodano 200 ml acetonu i pozostawiono do krystalizacji w temperaturze -40°C. Otrzymany osad odsączono, przemyto acetonem i wysuszono uzyskując 11,6 g soli potasowej kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego co stanowi 90,6% wydajności teoretycznej. Czystość według oznaczeń jodometrycznych 97,0%

$$[\alpha]_D^{20} = 300^\circ (c = 1, H_2O).$$

Widmo w podczerwieni: 1760 cm⁻¹ (C = O β-laktamowy), 1695 cm⁻¹ (C = N), 1625 cm⁻¹ (COO).

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie II i stosując wodorotlenek sodowy uzyskano sól sodową kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 89,0%. Czystość według oznaczeń jodometrycznych 97,5%.

$$[\alpha]_D^{20} = 310^\circ (c = 1, H_2O)$$

Widmo w podczerwieni: 1755 cm⁻¹ (C = O β-laktamowy) 1685 cm⁻¹ (C = N), 1625 cm⁻¹ (COO).

Przykład IV. 11,8 g (0,035 m) kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego rozpuszczono w 60 ml wody oziębiono do temperatury 0°C i przy intensywnym mieszaniu wkroplono roztwór 1,96 g (0,035 m) wodorotlenku potasowego w 20 ml wody. Otrzymany roztwór przesączono z węglem aktywnym H-extra i liofilizowano. Otrzymano 12,2 g soli potasowej kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego co stanowi 95,6% wydajności teoretycznej.

Czystość według oznaczeń jodometrycznych 98,0%

$$[\alpha]_D^{20} = 300^\circ (c = 1, H_2O).$$

Widmo w podczerwieni otrzymanej soli jest takie samo jak podano w przykładzie II.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania soli kwasu 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym M oznacza atom sodu, potasu, wapnia lub grupę amonową, z n a m i e n n y t y m, że kwas 6-/N, N-1', 6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowy poddaje się reakcji z odpowiednimi wodorotlenkami w roztworze wodnym lub wodno-alkoholowym, w temperaturze -50 +20°C i utworzone sole izoluje się przez wytrącanie dodatkiem organicznych rozpuszczalników lub też przez liofilizację.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako roztwory wodno-alkoholowe stosuje się roztwory korzystnie z alkoholem etylowym, propylowym lub izopropylowym.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się korzystnie aceton, eter butylowy, eter etylowy.

