



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 23. XII. 1965 (P 112 155)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. X. 1968

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d 99/44

UKD

Współtwórcy wynalazku: mgr inż. Edward Żukowski, dr Zygmunt Eckstein

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

1

Penicyliny półsyntetyczne pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego (kwasu 6-AP) otrzymuje się na drodze acylowania grupy aminowej kwasu 6-aminopenicylanowego resztami kwasów arylo-, alkilo-, aralkilo-, hetero- lub cykloalkanokarboksylowych. Właściwości fizyko-chemiczne i działanie terapeutyczne tych związków jest zależne między innymi od budowy czynnika acylującego. Otrzymane substancje mają charakter kwasów, ponieważ zawierają wolną grupę karboksylową umieszczoną w pierścieniu tiazolowym. Obecność tej grupy pozwala na modyfikację pochodnych kwasu 6-AP poprzez zmiany w samej grupie karboksylowej.

Od dawna znane są estry penicyliny G charakteryzujące się zdolnością gromadzenia się w pewnych określonych częściach organizmu np. łożci.

Jodowoderek estru dwuetyloaminoetylowego penicyliny G (Neopenil) zastrzyknięty chorem na neurosyfilis wytwarza 10 razy wyższy poziom leku w płynie rdzeniowym niż penicylina prokainowa, sól potasowa penicyliny G czy też debecylina.

Niektóre z tych estrów nie są gorzkie, co pozwala na stosowanie ich per os, dają poza tym wysoki poziom leku w organizmie przez długi okres czasu, ponieważ wolno hydrolizują.

Właściwości te, a mianowicie: zwiększona odporność na penicylinazę zwiększona stabilność w wodnych roztworach w temperaturze pokojowej, zdolność przenikania do różnych miejsc organizmu

2

ludzkiego oraz zachowywanie przez stosunkowo długi okres czasu wysokiego poziomu leku w organizmie sugerują konieczność podjęcia prac nad dalszą modyfikacją grupy karboksylowej penicylin.

Jedną z ostatnich prac Y. G. Perron i współpracowników [J. Med. chem. 7, 483, (1964)] opisuje modyfikację grupy karboksylowej penicylin do grupy azydowej, oraz jej przemianę na grupę karbaminową lub hydroksymetylową. Niektóre z otrzymanych związków wykazały czynność biologiczną.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się pochodne penicylin, w których modyfikacji poddano grupę karboksylową. Reakcja prowadzi do wytworzenia estrów, amidów, hydrazydów, fenylhydrazydów, anilidów oraz kwasów hydroksamowych.

Według wynalazku wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik aryłowy, alkilowy, aralkilowy lub grupę heterocykliczną, a X oznacza grupę -NHNH₂, NHOH, -NHC₆H₅, -NHC₆H₄CH₃, -NHC₆H₁₁, oraz grupę -OR₁, w której R₁ oznacza alkil zawierający 1—4 atomów węgla lub grupę -N(R₂)₂, w której R₂ oznacza alkil zawierający 1—4 atomów węgla.

Sposób według wynalazku polega na tym, że wolny kwas penicyliny o wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego działaniu chloromrówczanu alkilu w obecności trójetyloaminy w temperaturze poniżej 0°C. W wyniku reakcji po-

wstaje przejściowo mieszany bezwodnik kwasu penicylinowego i kwasu węglowego o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a Alk oznacza alkil. Bezwodnik ten poddaje się reakcji ze związku X—H, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku takich rozpuszczalników jak dwuchlorometan, dioksan, czterowodorofuran, dwumetyloformamid.

Otrzymane związki są substancjami stałymi, krystalicznymi, bezbarwnymi lub lekko zabarwionymi na kolor jasno żółty. Wszystkie wykazują wyraźną czynność biologiczną. Widmo w podczerwieni wykazuje obecność wiązania β -laktamowego.

Przykład I. 0,05 mola kwasu 6-fenoksyacetamidopenicylanowego (penicyliny V) rozpuszczono w 150 ml czterowodorofuranu, dodano 7 ml trójetyloaminy i schłodzono do temperatury -15°C . W tej temperaturze wkropiono 5 ml chloromrówczanu etylu w 20 ml czterowodorofuranu. Mieszano 1 godzinę i następnie wkropiono alkoholowy roztwór 0,06 mola hydroksyloaminy i mieszano 2 godziny. Następnie odsączono osad, a pozostałość zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 pierwotnej objętości i schłodzono. Wytrącony osad odsączono i rekrytalizowano z mieszaniny chloroform-trójchloroetylen. Otrzymany osad posiadał temperaturę topnienia $97-99^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. 0,05 mola kwasu 6 (α -fenoksypropionamido)-penicylanowego rozpuszczono w 150 ml dioksanu, dodano 7 ml trójetyloaminy i schłodzono do temperatury -15°C . W tej temperaturze wkropiono 5 ml chloromrówczanu etylu rozpuszczonego w 20 ml dioksanu i mieszano 1 godzinę. Następnie wkropiono alkoholowy roztwór 0,06 mola hydroksyloaminy i mieszano 2 godziny. Wytrącony osad odsączono, a przesącz zateżono pod zmniejszonym ciśnieniem do 1/3 pierwotnej objętości i rozcieńczono równą objętością wody. Wytrącony osad (w postaci gęstej żywcowatej masy) odsączono i rekrytalizowano z mieszaniny chloroform-trójchloroetylen.

Przykład III. 9 g kwasu penicyliny V zawieszono w 55 ml chlorku metylenu i 15 ml dioksanu. Po całkowitym rozpuszczeniu się penicyliny dodano 5 ml trójetyloaminy i schłodzono do temperatury -12°C . Następnie w tej temperaturze wkropiono roztwór 3,5 g chloromrówczanu etylu i mieszano jeszcze 20 minut. Następnie dodano 2,5 g cykloheksyloaminy i mieszano jeszcze 2 godziny. Następnie odparowano rozpuszczalnik, odsączono wytrącony osad, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Rekrytalizacja z izopropanolu dała biały krystaliczny osad.

Przykład IV. 9 g kwasu penicyliny V rozpuszczono w 55 ml dwuchlorometanu i 15 ml dioksanu. Po dodaniu 5 ml trójetyloaminy roztwór schłodzono do temperatury -10°C i w tej temperaturze wkropiono 3,5 ml chloromrówczanu etylu. Mieszano jeszcze 20 minut, a następnie dodano 1,6 g (50% wodnego roztworu) hydrazyny. Kontynuowano mieszanie w ciągu 2 godzin, potem oddestylowano rozpuszczalnik. Po dodaniu 150 ml wody wytrącił się jasno żółty osad, który rekrytalizowano z mieszaniny woda-aceton. Otrzymano

biały krystaliczny produkt o temperaturze topnienia $105-130^{\circ}\text{C}$.

Przykład V. 9 g kwasu penicyliny V rozpuszczono w 55 ml dwuchlorometanu i 15 ml dioksanu. Po dodaniu 5 ml trójetyloaminy roztwór schłodzono do temperatury -10°C i w tej temperaturze wkropiono 3,5 ml chloromrówczanu etylu. Mieszano jeszcze 20 minut, następnie dodano 2,7 g m-toluidyny w 10 ml dioksanu. Kontynuowano mieszanie w ciągu 2 godzin, potem dodano 150 ml wody, oddestylowano rozpuszczalnik i odsączono wytrącony osad. Rekrytalizacja z mieszaniny aceton-woda dała produkt o temperaturze topnienia $172-173^{\circ}\text{C}$.

Przykład VI. 9 g kwasu penicyliny V rozpuszczono w 55 ml dwuchlorometanu i 15 ml dioksanu. Po dodaniu 5 ml trójetyloaminy roztwór schłodzono do temperatury -10°C , w tej temperaturze wkropiono 3,5 ml chloromrówczanu etylu. Mieszano jeszcze przez 20 minut, a następnie dodano 5 ml dwuetyloaminy w 10 ml dioksanu i mieszano 2 godziny. Następnie dodano 150 ml wody, oddestylowano rozpuszczalnik i odsączono wytrącony osad. Rekrytalizacja z izopropanolu dała produkt o temperaturze $156-157^{\circ}\text{C}$.

Przykład VII. 9 g kwasu penicyliny V rozpuszczono w 55 ml dwuchlorometanu i 15 ml dioksanu. Po dodaniu 5 ml trójetyloaminy i schłodzeniu do temperatury -12°C wkropiono 3,5 ml chloromrówczanu etylu i mieszano przez 20 minut. Następnie dodano około 50 ml metanolu i mieszano 5 godzin. Po dodaniu 150 ml wody i oddestylowaniu rozpuszczalnika, wydzielili się gęsty olej, który oddzielono. Rekrytalizacja z mieszaniny benzen-eter naftowy (temperatura wrzenia $60-80^{\circ}\text{C}$) dała jasno żółty krystaliczny osad.

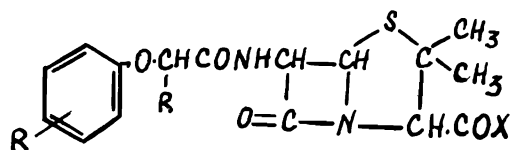
Przykład VIII. 9 g penicyliny V rozpuszczono w 55 ml dwuchlorometanu i 15 ml dioksanu. Po dodaniu 5 ml trójetyloaminy i schłodzeniu do temperatury -10°C wkropiono 3,5 ml chloromrówczanu etylu i mieszano 20 minut. Następnie dodano 4 ml świeżo destylowanej aniliny w 5 ml dioksanu. Mieszano 1 godzinę, a następnie dodano 150 ml wody i oddestylowano rozpuszczalnik. Wydzielili się osad, który odsączono i przemyto wodą. Rekrytalizowany dwukrotnie z izopropanolu i wody posiadał temperaturę topnienia $160-160,5^{\circ}\text{C}$.

Zastrzeżenia patentowe

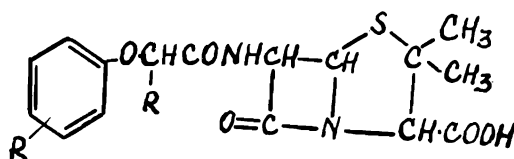
1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego zawierających zmodyfikowaną grupę karboksylową o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik aryłowy, alkilowy, aralkilowy lub grupę heterocykliczną, a X oznacza grupę $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHOH}$, NHC_6H_5 , $-\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{NHC}_6\text{H}_{11}$, oraz grupę OR_1 w której R_1 oznacza alkil zawierający 1—4 atomów węgla lub grupę $-\text{N}(\text{R}_2)_2$, w której R_2 oznacza alkil zawierający 1—4 atomów węgla **znamienny tym**, że wolny kwas penicyliny o wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, poddaje się w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego reakcji z chloro-

mrówczanem alkilowym, a otrzymany mieszany bezwodnik o wzorze 3, w którym R ma znaczenie wyżej podane, a Alk oznacza alkil, poddaje się reakcji ze związkiem HX, w którym X ma znaczenie wyżej podane.

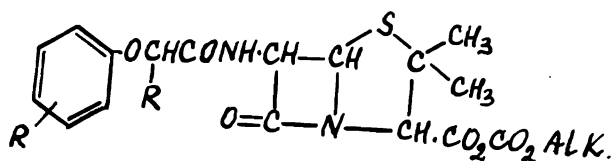
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku takich rozpuszczalników jak dwuchlorometan, dioksan, czterowodorofuran, dwumetyloformamid.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3