

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64987

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,4/01

Zgłoszono: 08.IX.1969 (P 135 716)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 99/16

Opublikowano: 15.V.1972

UKD

Współtwórcy wynalazku: Wojciech Sobiczewski, Maciej Domaradzki

Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza fenylen lub alkilen o 1 lub 2-ch atomach węgla.

Wymienione pochodne stanowią połączenie dwóch cząsteczek D/-α-aminobenzylpenicyliny (poprzez grupy aminowe w pozycji α łańcucha bocznego) z dwuamidami kwasów dwukarboksylowych alifatycznych lub aromatycznych.

Nowe pochodne o dużym ciężarze cząsteczkowym przy zachowaniu stabilności w środowisku kwaśnym i działaniu na szczepy penicylinooporne wykazują kilkakrotnie lepszą rozpuszczalność w wodzie, co może mieć duże znaczenie przy ich stosowaniu w różnych formach farmaceutycznych.

Sposób według wynalazku polega na tym, że dwuamid kwasu dwukarboksylowego, alifatycznego lub aromatycznego taki jak dwuamid kwasu malonowego, bursztynowego, o-ftalowego, m-ftalowego rozpuszcza się w małej ilości wody na gorąco, po czym do klarownego roztworu dodaje się niewielką ilość metanolu. Tak przygotowany roztwór wlewa się przy mieszaniu do stechiometrycznej ilości D/-α-aminobenzylpenicyliny rozpuszczonej w metanolu z dodaniem stechiometrycznej ilości formaldehydu potrzebnej do całkowitego związania substratów, przy czym reakcje prowadzi się w temperaturze 0°—70°, korzystnie 20°—30°C.

2

D/-α-aminobenzylpenicylina może być stosowana w postaci wolnego kwasu, soli zasad organicznych, metali organicznych lub metali ziem alkalicznych. Po mieszanii trwającym 20—45 minut mieszaninę reakcyjną zagęszcza się na wyparce próżniowej do około 1/5 objętości i produkt wydziela się przez dodanie eteru etylowego. Po odsączeniu, przemyciu eterem i wysuszeniu do stałej wagi gotowe produkty w postaci białego, rozpuszczalnego w wodzie proszku otrzymuje się z całkowitą wydajnością 55—75%.

Aktywność biologiczna otrzymanych pochodnych oznaczona wobec szczepu testowego *Bacillus subtilis* ATCC 6633 w porównaniu z standardem D/-α-aminobenzylpenicyliny o mocy 785 µg/mg wynosiła od 600 µg/mg do 756 µg/mg.

Sposób według wynalazku wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. N,N'[6/D/-α-N-metyloamino-α-fenyloacetamido/-3,3-dwumetyloamino-4-tio-7-keto-1-azabicyklo-/3,2,0/-heptano-karboksylato-2] dwuamid kwasu metanodwukarboksylowego.

0,154 g (1 mmol) dwuamidu kwasu malonowego wsypano do 2 ml wody i ogrzano do rozpuszczenia. Po uzyskaniu roztworu i ochłodzeniu dodano po woli 10 ml metanolu, po czym całość wlewo przy mieszanii do roztworu 0,699 g (2 mmole) D/-α-aminobenzylpenicyliny w 250 ml metanolu zawierającego 0,17 ml 39% metanolowego roztworu formaldehydu. Po mieszanii trwającym 30 minut

odparowano rozpuszczalnik z mieszaniny reakcyjnej do 1/5 objętości, po czym dodano 150 ml eteru. Wydzielony, biały osad odsączono, przemyto małą ilością eteru, a następnie wysuszono w eksykatorze próżniowym nad P_2O_5 do stałej wagi. Otrzymano 0,5 g gotowego produktu, co stanowi 60,6% wydajności całkowitej.

Oznaczenie azotu całkowitego:

obliczono — 13,57%

oznaczono — 13,03%

Przykład II. N,N'[6/D/- α -N-metyloamino- α -fenyloacetamido/-3,3-dwumetylo-4-tio-7-keto-1-azabicyklo-/3,2,0/-heptano-karboksylo-2] dwuamid kwasu etanodwukarboksylowego-1,2.

Postępowano identycznie jak w przykładzie I z tym, że do reakcji użyto 0,174 g (1,5 mmola) dwuamidu kwasu bursztynowego, 1,048 g (3 mmola) D/- α -aminobenzylpenicyliny i 0,26 ml 39% metanolowego roztworu formaldehydu. Otrzymano 0,97 g gotowego produktu, co stanowi 77,4% całkowitej wydajności.

Oznaczenie azotu całkowitego:

obliczono — 13,36%

oznaczono — 13,85%

Przykład III. N,N'[6/D/- α -N-metyloamino- α -fenyloacetamido/-3,3-dwumetylo-4-tio-7-keto-1-azabicyklo-/3,2,0/-heptano-karboksylo-2] dwuamid kwasu o-ftalowego.

Do 260 ml metanolu dodano 0,699 g (2 mmole) D/- α -aminobenzylpenicyliny i mieszano do całkowitego rozpuszczenia w temperaturze pokojowej. Po uzyskaniu roztworu dodano 0,17 ml 39% metanolowego roztworu formaldehydu, po czym wsy-

pano 0,160 g (1 mmol) dwuamidu kwasu o-ftalowego i mieszano do rozpuszczenia. Klarowną mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 45 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zagęszczono na wyparce próżniowej do 1/5 objętości, dodano 160 ml eteru i wydzielony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono w eksykatorze próżniowym do stałej wagi. Otrzymano 0,5 g gotowego produktu, co stanowi 56,3% wydajności całkowitej.

Oznaczenie azotu całkowitego:

obliczono — 12,63%

oznaczono — 12,48%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza fenylen lub alkilen o 1 lub 2-ach atomach węgla, **znamienny tym**, że na D/- α -aminobenzylpenicylinę działa się stechiometryczną ilością dwuamidu kwasu malonowego, bursztynowego lub kwasu ftalowego przy stechiometrycznej ilości formaldehydu, przy czym reakcję prowadzi się w środowisku alkoholowym, korzystnie metanolowym, w temperaturze od 0°—70°C korzystnie 20°—30°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że D/- α -aminobenzylpenicylinę stosuje się w postaci wolnego kwasu, soli zasad organicznych, metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2 **znamienny tym**, że jako dwuamid kwasu ftalowego stosuje się dwuamid kwasu o-ftalowego lub dwuamid kwasu m-ftalowego lub dwuamid kwasu p-ftalowego.

