

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90544

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.07.74 (P. 172 641)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.06.75

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1978

MKP C07d 99/16
C07d 99/24

Int. Cl².

C07D 499/10; 501/60//
A61K 31/43; 31/545

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych zawierających ugrupowanie amidynowe

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych zawierających ugrupowanie amidynowe w łańcuchu bocznym o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową, grupę aralkilową, grupę cykloalkilową, grupę alkilową podstawioną układem heterocyklicznym, układ heterocykliczny, lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu tworzą układ heterocykliczny z jednym lub z dwoma heteroatomami, R_3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową lub grupę aralkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2 występujące w penicylinach lub ugrupowanie o wzorze ogólnym 3 występujące w cefalosporynach, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyłową.

Z opisów patentowych nr 79157, nr 73449 oraz z opisu patentowego brytyjskiego nr 1,193,590 znane są sposoby otrzymywania antybiotyków beta-laktamowych zawierających ugrupowanie amidynowe o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają podane wyżej znaczenie, polegające na kondensacji imidochlorku o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, z estrem kwasu o wzorze ogólnym 5, w którym Z ma podane wyżej znaczenie, w obecności aminy trzeciorzędowej i w środowisku bezwodnego rozpuszczalnika organicznego. Otrzymane produkty wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą ekstrakcji dużą ilością eteru, po czym usuwa się grupę estrową i otrzymuje związek o wzorze 1.

Sposób według wynalazku pozwala na znaczne uproszczenie sposobu wytwarzania, a zwłaszcza wyodrębniania, antybiotyków beta-laktamowych zawierających ugrupowanie amidynowe w łańcuchu bocznym poprzez wyeliminowanie procesu estryfikacji, a w związku z tym i następnego usuwania grupy estrowej, a także ekstrakcji dużą ilością eteru oraz dalszego żmudnego przerobu.

Sposobem według wynalazku sól o wzorze ogólnym 7, w którym R_5 oznacza grupę alkilową o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aryloalkilową, a Z ma podane wyżej znaczenie, otrzymaną z kwasu o wzorze ogólnym 5 i aminy o wzorze ogólnym 6, poddaje się reakcji z imidochlorkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie w obecności aminy trzeciorzędowej, w środowisku rozpuszczalnika organicznego, nie mieszającego się z wodą, w temperaturze $-50 - +50^{\circ}\text{C}$.

W warunkach reakcji następuje odszczepienie aminy o wzorze ogólnym 6 i uzyskuje się odpowiedni antybiotyk beta-laktamowy o wzorze ogólnym 1, który po oddzieleniu chlorowodorku aminy trzeciorzędowej

ekstrahuje się z mieszaniny poreakcyjnej wodą, i następnie wyodrębnia ogólnie znanym sposobem, np. przez liofilizację ekstraktu wodnego i krystalizację pozostałości z uwodnionego roztworu etanolu. Z warstwy organicznej można zregenerować aminę o wzorze ogólnym 6 i użyć jej ponownie do reakcji.

Jako aminę trzeciorzędową stosuje się korzystnie trójetiloaminę, ale można stosować także inne aminy trzeciorzędowe, takie jak N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina, N-metylopiperydyna. Jako rozpuszczalnik nie mieszający się z wodą stosuje się korzystnie octan etylu, ale można stosować również inne rozpuszczalniki, takie jak octan butylu, chlorek metylenu, chloroform.

Przykład I. 2,88 g (0,005 m) soli kwasu 6-aminopenicylanowego (6-AP) z p-2,2,2-trójkloro-1-III rz.-butyloamino-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną dodano do 40 ml bezwodnego octanu etylu, oziębiono do temperatury -30°C i wkraplano roztwór 0,91 g (0,005 m) chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego w 5 ml chloroformu, następnie w ciągu 5 minut wkropiono 1,4 ml (0,01 m) trójetiloaminy i mieszano w ciągu 1 godziny podnosząc stopniowo temperaturę do 0°C . Mieszaninę reakcyjną ponownie ochłodzono do temperatury -30°C i odsączono osad chlorowodoru trójetiloaminy. Przesącz przemyto 4-krotnie 5 ml wody. Połączone warstwy wodne przemyto 5 ml octanu etylu i liofilizowano. Liofilizat krystalizowano z mieszaniny alkoholu etylowego – woda 5 : 1 oraz acetonu. Otrzymano 0,67 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 41,3% wydajności teoretycznej. Widmo w podczerwieni, NMR oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie n-butanol – woda – kwas octowy 40 : 40 : 1 wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek (N,N-1,6-heptyleno)-chloroformaminiowy otrzymano kwas 6-(N,N-1',7'-heptylenoformamidyno)-penicylanowy z wydajnością 40,2%. Widmo zw podczerwieni, NMR oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek (N,N-dwumetylo)-chloroformaminiowy otrzymano kwas 6-(N,N-dwumetyloformamidyno)-penicylanowy z wydajnością 43,0%. Widmo w podczerwieni NMR oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek (N,N-dwuetylo)-chloroacetiminiowy otrzymano kwas 6-(N,N-dwuetyloacetamidyno)-penicylanowy z wydajnością 38,5%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-III rz.-butyloamino-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, oraz chlorek N,N-dwumetylo)-chloroformiminiowy otrzymano kwas 7-(N,N-dwumetyloformamidyno)-dezacetoksycefalosporanowy z wydajnością 39,7%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 7-aminocefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano kwas 7-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-cefalosporanowy z wydajnością 41,5%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i otrzymując chlorek (N-cykloheksylo-N-metylo)-chloroformiminiowy otrzymano kwas 6-(N-cykloheksylo-N-metyloformamidyno)-penicylanowy, który krystalizowano z mieszaniny N,N-dwumetyloformamid-benzen. Wydajność końcowego produktu wynosi 39,8%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność otrzymanego produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład VIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 6-aminopenicylanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz chlorek (N-fenilo-N-metylo)-formiminiowy otrzymano kwas (N-fenilo, N-metyloformamidyno)-penicylanowy z wydajnością 45,6%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład IX. Postępując analogicznie jak w przykładzie VII i stosując chlorek (N,N-dwuheksylo)-chlorofeniloacetiminiowy oraz prowadząc reakcję początkowo w temperaturze -15°C a następnie $+10^{\circ}\text{C}$, otrzymano kwas 6-(N,N-dwuheksylofeniloacetamidyno)-penicylanowy z wydajnością 39,3%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład X. Postępując analogicznie jak w przykładzie VII i stosując chlorek (N,N-1,5-pentyleno)-chlorofenylacetaminiowy oraz N-etylopiperydynę otrzymano kwas 6-(N,N-1',5'-pentylenofenylacetamidyno)-penicylanowy z wydajnością 41,8%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład XI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 7-aminocefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz chlorek (N-fenyl-N-metylo)-chloroacetaminiowy otrzymano kwas 7-(N-fenyl, N-metylo-acetamidyno)-cefalosporanowy z wydajnością 42,7%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktów z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład XII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując sól kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną oraz chlorek N-p-tolilobenzimidolu otrzymano kwas 7-(N-p-tolilobenzamidyno)-dezacetoksycefalosporanowy z wydajnością 35,8%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie n-butanol-etanol-aceton woda 4 : 1 : 4 : 1 wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład XIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i XII i stosując chlorek (N,N-dwuetylo)-chlorofenylacetaminiowy oraz N-metylomorfolinę otrzymano kwas 7-(N,N-dwuetylofenylacetamidyno)-dezacetoksycefalosporanowy z wydajnością 32,8%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie XII wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład XIV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek (N,N-2,2'-oksodwuetylo)-chloroformiminiowy oraz N-metylopiperydynę i prowadząc reakcję początkowo w temperaturze -40°C , a następnie w temperaturze 0°C ; otrzymano kwas 6-(N,N-2',2''-oksodwuetyloformamidyno)-penicylanowy z wydajnością 45,3%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Przykład XV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i XII i stosując sól kwasu 6-AP z p-[2,2,2-trójkloro-1)III rz.butylamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną otrzymano kwas 6-(N-p-tolilobenzamidyno)-penicylanowy z wydajnością 39,8%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie XII wykazały identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

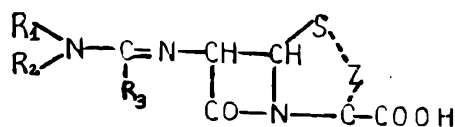
Przykład XVI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując chlorek (N-metylo-2-furfurylo)-chloroacetaminiowy oraz N-etylopiperydynę otrzymano kwas 6-(N-metylo-2-furfuryloacetamidyno)-penicylanowy z wydajnością 30,1%. Widmo w podczerwieni oraz chromatografia cienkowarstwowa w układzie podanym w przykładzie I wykazują identyczność produktu z kwasem otrzymanym znaną metodą.

Zastrzeżenia patentowe

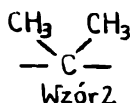
1. Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny, zawierających ugrupowanie amidynowe w łańcuchu bocznym, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową, grupę aralkilową, grupę cykloalkilową, grupę alkilową podstawioną układem heterocyklicznym, układ heterocykliczny, lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu tworzą układ heterocykliczny z jednym lub z dwoma heteroatomami, R_3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową lub grupę aralkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2 występujące w penicylinach, z n a m i e n n y t y m, że sól o wzorze ogólnym 7, w którym R_5 oznacza grupę alkilową, o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aryloalkilową, a Z ma podane wyżej znaczenie, otrzymaną z kwasu 6-aminopenicylanowego i aminy o wzorze ogólnym 6, poddaje się reakcji z imidochlorkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, w obecności aminy trzeciorzędowej, takiej jak trójetyloamina, N-metylopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina, w środowisku rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, takiego jak octan etylu, octan butylu, chlorek metylenu, chloroform, po czym produkt ekstrahuje się wodą i wyodrębnia w znany sposób.

2. Sposób wytwarzania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefalosporyny, zawierających ugrupowanie amidynowe w łańcuchu bocznym, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową, grupę aralkilową, grupę cykloalkilową, grupę alkilową podstawioną układem heterocyklicznym, układ heterocykliczny, lub R_1 i R_2 razem z atomem azotu tworzą układ heterocykliczny z jednym lub z dwoma heteroatomami, R_3 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę arylową lub grupę aralkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze ogólnym 3 występujące w cefalosporynach, w których R_4 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyloową, z n a m i e n n y t y m, że sól o wzorze ogólnym 7, w którym R_5 oznacza grupę alkilową o 3–6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub aryloalkilową, a Z ma podane wyżej

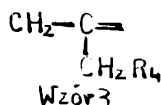
znaczenie, otrzymaną z kwasu 7-aminocefalospiranowego o wzorze ogólnym 5 z aminą o wzorze ogólnym 6, poddaje się reakcji z imidochlorkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają podane wyżej znaczenie, w obecności aminy trzeciorzędowej takiej jak trójetiloamina, N-metylopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylomorfolina, w środowisku rozpuszczalnika organicznego nie mieszającego się z wodą, takiego jak octan etylu, octan butylu, chlorek metylenu, chloroform, po czym produkt ekstrahuje się wodą i wyodrębnia w znany sposób.



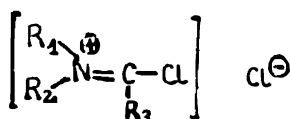
Wzór 1



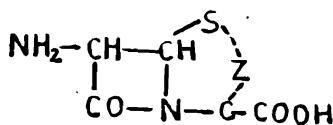
Wzór 2



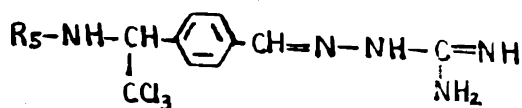
Wzór 3



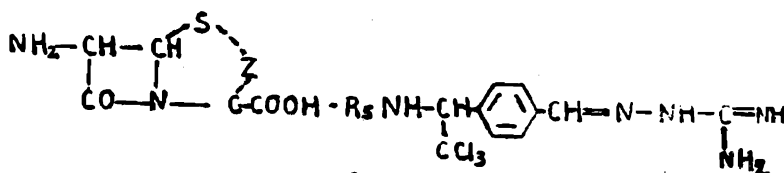
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7