

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

94382

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 05.07.74 (P. 172487)

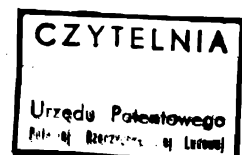
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 14.02.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP
C07d 99/16

Int. Cl.².
C07D 499/10



Twórca wynalazku: Piotr Borowicz

Uprawniony z patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania penicylin izoksazolowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania penicylin izoksazolowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, aryłową, aralkilową, izocykliczną lub heterocykliczną alifatyczną lub aromatyczną, a M oznacza atom wodoru lub kation sodowy.

Pochodne penicylin izoksazolowych o wzorze 1 mają duże znaczenie w leczeniu przy zwalczaniu zakażeń spowodowanych bakteriami Gram-dodatnimi, szczególnie przy infekcjach drobnoustrojami produkującymi penicylinazę i odpornymi na działanie penicylin naturalnych. Typowymi przykładami penicylin izoksazolowych są: oksacylina, kloksacylina, dwukloksacylina i flukloksacylina.

Znane i opisane procesy otrzymywania penicylin izoksazolowych polegają na kondensacji halogenku lub innej aktywnej pochodnej podstawionego kwasu izoksazolo-4-karboksylowego z kwasem 6-aminopenicylanowym, jak podano w opisach patentowych Wielkiej Brytanii nr 905778 i 978299. Metoda otrzymywania aktywnych pochodnych kwasu izoksazolokarboksylowego – podstawników do penicylin izoksazolowych – polega na reakcji chlorku hydroksymyłu, otrzymanego przez chlorowanie odpowiedniego aldoksydu, z acetylooctanem alkilowym w ściśle określonych warunkach, z wytworzeniem estru kwasu izoksazolokarboksylowego i hydrolizie estru do wolnego kwasu, jak podano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3466296, oraz na przekształceniu tego kwasu na przykład w halogenek kwasowy.

Jednym z zasadniczych mankamentów tego sposobu otrzymywania penicylin izoksazolowych jest skomplikowany proces wytwarzania odpowiednich podstawników, zachodzący ze stosunkowo niską wydajnością. Kondensacja chlorku hydroksymyłu z estrem acetylooctowym przebiega w ściśle bezwodnym środowisku i w obecności co najmniej równomolowej ilości silnej zasady oraz jest reakcją wybitnie egzotermiczną; zwłaszcza gwałtowne wydzielanie się dużych ilości ciepła, szczególnie przy dużej skali prowadzenia procesu, stwarza konieczność rozwiązywania skomplikowanych problemów technologicznych.

Podwyższenie temperatury wpływa zasadniczo na wydajność procesu i mimo stosowania optymalnych warunków sumaryczna wydajność nie przekracza 40–45% wydajności teoretycznej. Mankamentem tej metody

jest również konieczność wytwarzania chlorku kwasowego, gdyż środowisko tej reakcji jest silnie korodujące i wytwarza się szereg wysoce toksycznych i bezużytecznych produktów. Ujemną cechą kondensacji kwasu 6-aminopenicylanowego z podstawnikami izoksazolowymi jest trudność w oddzieleniu nieprzereagowanego kwasu 6-aminopenicylanowego oraz otrzymanego wskutek hydrolizy lub wprowadzonego wraz z właściwym substratem wolnego kwasu izoksazolokarboksylowego od wytworzonej penicyliny na skutek zbliżonych wartości stałych kwasowych tych związków.

Obecnie stwierdzono, że penicyliny izoksazolowe o wysokim stopniu czystości można otrzymać z wyższą wydajnością, prostą metodą i przy użyciu pospolitych i ogólnie dostępnych surowców, stosując sposób według wynalazku.

Sposób według wynalazku otrzymywania penicylin izoksazolowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aralkilową, izocykliczną lub heterocykliczną alifatyczną lub aromatyczną, a M oznacza atom wodoru lub kation sodowy, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę estrową, kation metalu, amonowy lub amoniowy, poddaje się kondensacji z dwuketenem o wzorze 4 i cyklizuje się pierścień izoksazolowy przez dodanie N-tlenku nitrylu o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności wolnej zasady, a otrzymaną penicylinę wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnego kwasu lub soli.

Jako N-tlenek nitrylu o wzorze ogólnym 5 korzystnie stosuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub chlorowca, korzystnie chloru lub fluoru.

Modyfikacja sposobu według wynalazku otrzymywania penicylin izoksazolowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aralkilową, izocykliczną lub heterocykliczną alifatyczną lub aromatyczną, a M oznacza atom wodoru lub kation sodowy, polega na tym, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę estrową, kation metalu, amonowy lub amoniowy, poddaje się kondensacji z dwuketenem o wzorze 4 i cyklizuje się pierścień izoksazolowy przez dodanie chlorku hydroksymyłu o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności wolnej zasady, a otrzymaną penicylinę wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnego kwasu lub soli. W warunkach reakcji chlorek hydroksymyłu przechodzi w N-tlenek nitrylu, który następnie reaguje z produktem kondensacji związku o wzorze 3 i dwuketenu o wzorze 4.

Sposobem według wynalazku można otrzymywać penicyliny takie jak oksacylina (R oznacza grupę fenylową), kloksacylina (R oznacza grupę o-chlorofenylową), dwukloksacylina (R oznacza grupę 2,6-dwuchlorofenylową), flukloksacylina (R oznacza grupę 2-chloro-6-fluorofenylową) i inne, na przykład 3-tiofeno-5-metylo-4-izoksazolopenicylina lub 3-furylo-5-metylo-4-izoksazolopenicylina.

Reakcję kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3 z dwuketenem o wzorze 4, prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym, przy czym wskazane jest użycie kwasu 6-aminopenicylanowego w postaci jego pochodnej rozpuszczalnej w środowisku reakcji, takiej jak ester, korzystnie łatwo rozszczepialny, na przykład silanowy, sól trójpodstawionej aminy, korzystnie trójetyleaminy, lub sól metalu, korzystnie sodu bądź potasu. Dwuketen lub jego roztwór w obojętnym rozpuszczalniku dodaje się w temperaturze od -50 do $+50^{\circ}\text{C}$, korzystnie od -10 do $+10^{\circ}\text{C}$.

Do otrzymanego roztworu, korzystnie po usunięciu wody, jeśli była uprzednio wprowadzona, dodaje się, w celu utworzenia pierścienia izoksazolowego, N-tlenek nitrylu o wzorze 5 lub chlorek hydroksymyłu o wzorze 2 albo odpowiedni jego roztwór. Wskazane jest prowadzenie addycji N-tlenku nitrylu w rozpuszczalniku nisko polarnym, w środowisku bezwodnym, korzystnie w obecności środka wiążącego wodę, takiego jak bezwodne sily molekularne lub bezwodne sole, na przykład siarczan sodu, magnezu lub wapnia oraz wobec katalitycznej ilości wolnej zasady organicznej lub nieorganicznej, na przykład aminy, alkoholu lub wodorotlenku metalu, przy czym w przypadku zastosowania chlorku hydroksymyłu dodaje się ponadto równoważną ilość zasady celem przeprowadzenia go w N-tlenek nitrylu. Dla zwiększenia wydajności i czystości produktu wskazane jest prowadzenie procesu w temperaturze od -30 do $+30^{\circ}\text{C}$. Otrzymaną penicylinę wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnego kwasu lub soli.

Zachowując wyżej podane ogólne warunki prowadzenia procesu uzyskuje się dobre wyniki, dodając do kwasu 6-aminopenicylanowego odpowiedni N-tlenek nitrylu i następnie dwuketen w obecności wolnej zasady.

Przeciętna wydajność procesu wynosi od 75 do 85% wydajności teoretycznej w zależności od rodzaju otrzymywanej penicyliny.

Sposób według wynalazku jest objaśniony następującymi przykładami.

Przykład I. 21,6 g (0,1 m) kwasu 6-aminopenicylanowego zawieszają w 400 ml chlorku metylenu i w temperaturze 0°C dodaje się 27,8 ml trójetyleaminy do uzyskania klarownego roztworu, do którego, po ochłodzeniu do temperatury -10°C , dodaje się 7,6 ml (8,4 g = 0,1 m) dwuketenu, rozpuszczonego w 50 ml

chlorku metylenu. Roztwór miesza się przez 30 minut, podnosząc stopniowo temperaturę do 0°C, po czym dodaje się 12 g bezwodnego siarczany sodu i wkrapla się roztwór 20,7 g (0,11 m) N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu w 150 ml chlorku metylenu.

Roztwór miesza się przez 2 godziny, podnosząc temperaturę do pokojowej, środek suszący odsącza się, zakwasza przesącz do wartości pH 2,1, przemywa 200 ml wody i wytrąca sól sodową penicyliny przez dodanie nasyconego roztworu węglanu sodu do wartości pH 7,2 i 300 ml acetonu.

Otrzymuje się 42 g krystalicznego osadu o temperaturze topnienia 213–216°C (z rozkładem), $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (c.1, H₂O), którego wykres widma w podczerwieni wykazuje charakterystyczną absorpcję przy następujących liczbach falowych: (cm⁻¹) 800, 820, 1110, 1205, 1360, 1410, 1450, 1510, 1620, 1670, 1770, 3000, 3400 i 3500. Przez porównanie z substancją otrzymaną metodą konwencjonalną zidentyfikowano wytworzony związek jako monohydrat soli sodowej kwasu 6-{[3''-2'', 6''-dwuchlorofenilo]-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido}-penicylanowego, (dwukłoksacyliny).

Przykład II. Postępując według sposobu opisanego w przykładzie I i zastępując roztwór N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu roztworem 0,11 mola

N-tlenku benzonitrylu,
N-tlenku o-chlorobenzonitrylu,
N-tlenku 2-chloro-6-fluorobenzonitrylu,
N-tlenku 2-chlorotiofeno-3-nitrylu,
N-tlenku 5-bromofurylo-2-nitrylu,

otrzymuje się odpowiednio sodowe pochodne kwasu

6-/3'-fenylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-o-chlorofenylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-2''-chloro-6''-fluorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-2''-chlorotiofeno-3''/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-5''-bromofurylo-2''/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego.

Przykład III. Postępując według sposobu opisanego w przykładzie I i dodając zamiast roztworu N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu 7 ml trójetyloaminy i roztwór 0,11 mola

chlorku benzhydroksymyłu,
chlorku o-chlorobenzhydroksymyłu,
chlorku 2,6-dwuchlorobenzhydroksymyłu,
chlorku 2-chloro-6-fluorobenzhydroksymyłu,
chlorku 2,2-dwumetylopropylohydroksymyłu,
chlorku 2-fenyletylohydroksymyłu,

otrzymuje się odpowiednio sodową pochodną kwasu

6-/3'-fenylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-o-chlorofenylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-2'', 6''-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-2''-chloro-6''-fluorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-t-butylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego,
6-/3'-benzylo-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego

Przykład IV. 21,6 g (0,1 m) kwasu 6-aminopenicylanowego zawieszają się w 400 ml chlorku metylenu i w temperaturze 0°C dodaje się 27,8 ml trójetyloaminy, ochładza się roztwór do temperatury -10°C i dodaje się 7,6 ml dwuketenu w 50 ml chlorku metylenu. Roztwór miesza się przez 30 minut, po czym w temperaturze 0°C dodaje się roztwór 20,7 g (0,11 m) N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu w 150 ml chlorku metylenu i 12 g bezwodnego siarczany magnezu. Po upływie 2 godzin mieszania dodaje się 200 ml H₂O, roztwór miesza się przez 15 minut i rozdziela warstwy. Warstwę wodną zakwasza się w temperaturze 0°C do wartości pH 2; otrzymuje się 38 g kwasu 6-/3'-2'', 6''-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego.

Przykład V. Postępując według sposobu opisanego w przykładzie IV i zastępując roztwór N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu roztworem 0,11 mola

N-tlenku 2-chlorobenzonitrylu,
N-tlenku 2-chloro-6-fluorobenzonitrylu,

otrzymuje się odpowiednio

kwas 6-/3'-2''-chlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowy,
kwas 6-/3'-2''-chloro-6''-fluorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowy.

Przykład VI. Postępując według sposobu opisanego w przykładzie IV i dodając zamiast roztworu N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu 7 ml trójetyloaminy i roztwór 0,11 mola chlorku 2,6-dwuchlorobenzhydroksynyli otrzymuje się 37,5 g kwasu 6-/3'-/2'', 6''-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego.

Przykład VII. Do roztworu 35,1 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 500 ml chlorku metylenu, ochłodzonego do temperatury 0°C, dodaje się 7,6 ml dwuketenu i 20,7 g N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu. Roztwór miesza się przez 3 godziny, podnosząc stopniowo temperaturę do pokojowej, po czym przemywa 200 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu, roztwór osusza się bezwodnym siarczanem sodu (15 g) i dodaje się powoli 600 ml n-heksanu w temperaturze 0°C. Otrzymuje się 52 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-/3'-/2'', 6''-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego.

Przykład VIII. Postępując według sposobu opisanego w przykładzie VII i dodając zamiast N-tlenku 2,6-dwuchlorobenzonitrylu 7 ml trójetyloaminy i 24,7 g chlorku 2,6-dwuchlorobenzhydroksynyli otrzymuje się 50,9 g estru p-nitrobenzylowego kwasu 6-/3'-/2'', 6''-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido/-penicylanowego.

Otrzymane penicyliny izoksazolowe identyfikowano przez porównanie ich właściwości fizyko-chemicznych z odpowiednimi związkami standardowymi oraz przez interpretację ich absorpcji w podczerwieni i widm magnetycznego rezonansu jądrowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania penicylin izoksazolowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aralkilową, izocykliczną lub heterocykliczną alifatyczną lub aromatyczną, a M oznacza atom wodoru lub kation sodowy, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę estrową, kation metalu, amonowy lub amoniowy, poddaje się kondensacji z dwuketenem o wzorze 4 i cyklizuje się pierścień izoksazolowy przez dodanie N-tlenku nitrylu o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności wolnej zasady, a otrzymaną penicylinę wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnego kwasu lub soli.

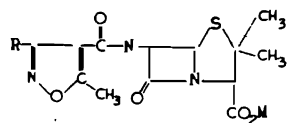
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako N-tlenek nitrylu o wzorze ogólnym 5 stosuje się związek o wzorze ogólnym 6, w którym R₁ i R₂ oznaczają niezależnie od siebie atom wodoru lub chlorowca, korzystnie chloru lub fluoru.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że pierścień izoksazolowy cyklizuje się w obecności środka wiążącego wodę.

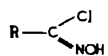
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że pierścień izoksazolowy cyklizuje się w temperaturze od -30 do +30°C.

5. Sposób otrzymywania penicylin izoksazolowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawioną lub niepodstawioną grupę alkilową, arylową, aralkilową, izocykliczną lub heterocykliczną alifatyczną lub aromatyczną, a M oznacza atom wodoru lub kation sodowy, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę estrową, kation metalu, amonowy lub amoniowy, poddaje się kondensacji z dwuketenem o wzorze 4 i cyklizuje się pierścień izoksazolowy przez dodanie chlorku hydroksynyli o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w obecności wolnej zasady, a otrzymaną penicylinę wyodrębnia się znanymi metodami w postaci wolnego kwasu lub soli.

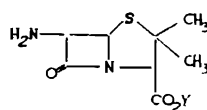
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że pierścień izoksazolowy cyklizuje się w obecności środka wiążącego wodę.



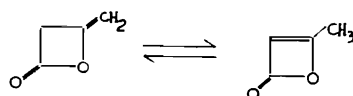
Wzór 1



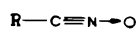
Wzór 2



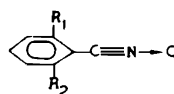
Wzór 3.



Wzór 4



Wzór 5.



Wzór 6