



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.12.74 (P. 176566)

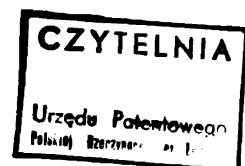
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 03.07.76

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1977

MKP C07d 99/14

Int. Cl.² C07D 499/18



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

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

**Sposób otrzymywania bezwodnej postaci kwasu
6-(N,N-1;6-heksylenoformamidyno)-penicylanowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowej, nie opisanej dotychczas w literaturze, bezwodnej postaci kwasu 6-(N,N-1,6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego.

Kwas 6-(N,N-1,6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowy odznacza się silnym działaniem antybiotycznym wobec szczepów bakterii Gram-ujemnych, a zwłaszcza patogennych szczepów *Escherichia coli*, *Salmonella* i *Shigella*. Ponadto wykazuje on niską toksyczność w działaniu na organizmy ludzi i zwierząt. Jest dobrze resorbowany po podaniu doustnym oraz pozajelitowym dając wysokie poziomy we krwi.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania tego kwasu opisane w polskich opisach patentowych nr nr P 79 157, 87 697 i w opisie patentowym belgijskim nr 758782 prowadziły do otrzymania postaci zawierającej wodę krystalizacyjną. Krystalizacja tej postaci z bezwodnych rozpuszczalników np. z metanolu i acetonu nie prowadzi do usunięcia wody, natomiast wysuszenie produktu nad P_2O_5 powoduje zmniejszenie ilości wody do wartości poniżej 1%. Tę wysuszoną postać kwasu w dalszej części opisu nazywano postacią A, w odróżnieniu od postaci otrzymanej sposobem według wynalazku, która nazywano postacią B.

Kwas w postaci A jest bardzo higroskopijny i pozostawiony na powietrzu pochłania stosunkowo szybko wodę, przechodząc ponownie w postać trójwodzianu. Postać A, a zwłaszcza trójwodzian

2

kwasu odznaczają się stosunkowo niewielką stabilnością, co w dużej mierze utrudnia przygotowywanie trwałych form farmaceutycznych.

Nowa, otrzymana sposobem według wynalazku bezwodna postać kwasu nazywana postacią B wykazuje znaczne różnice właściwości w stosunku do postaci A.

Bardzo istotną zaletą kwasu w postaci B jest bardzo wysoka trwałość. Wyniki badania trwałości obu postaci w temperaturach 20°, 45° i 85°C zestawiono w tablicy I.

Tablica I

Temperatura	85°C		45°C		20°C	
	A	B	A	B	A	B
okres czasu						
3 dni	100*	24,3	0,2	0,0	0,0	0,0
1 miesiąc	—	—	20,5	0,9	5,5	0,1
3 miesiące	—	—	50,9	3,1	10,0	0,9

* % rozkładu

Z tablicy I wyraźnie wynika, że postać B odznacza się znacznie większą trwałością od postaci A. Dodatkową, bardzo istotną zaletą nowej postaci B

jest brak higroskopijności, np. preparat zawierający 0,2% wody pozostawiony na powietrzu na okres 48 godzin nie wykazuje wzrostu zawartości wilgoci podczas, gdy kwas w postaci A zawierający 0,8% wody w tych samych warunkach przechodzi w postać trójwodorzianu. Te dwie właściwości t.j. stosunkowo duża trwałość oraz brak higroskopijności powodują, że bezwodna postać B otrzymana sposobem według wynalazku jest o wiele bardziej dogodna do przygotowania odpowiednich, trwałych form farmaceutycznych.

Obie omawiane postacie kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego różnią się także szeregiem innych właściwości takich jak forma krystaliczna, temperatura topnienia, skręcalność właściwa oraz rozpuszczalność w szeregu rozpuszczalników organicznych. Wyniki zestawiono w tabelicy II.

Tabela II

Właściwości	Temperatura topnienia	$[\alpha]_D^{20}$ (c=1, H ₂ O)	Rozpuszczalność kwasu ml rozpuszczalnika 1 g kwasu				
			alkohol etylowy bezwodny	sześciometylotrójfosforamid	dwumetylo-salfotlenek	dwumetylo-formamid	dwumetylo-acetamid
A	154–160°	280–305°	9	1,4	2	1,8	1,8
B	160–164°	300–320°	44	19	40	60	55

Jak wynika z tabelicy II przejście postaci A w postać B związane jest z podwyższeniem temperatury topnienia, skręcalności właściwej oraz zmniejszenie rozpuszczalności w niektórych rozpuszczalnikach organicznych.

Także widma w podczerwieni postaci A i B przedstawione na załączonych rysunkach fig. 1 i fig. 2 wykazują różnice.

W widmie postaci B w porównaniu z A zanikają pasma przy 3500, 1400, 1320 i 670 cm⁻¹ i pojawiają się nowe pasma przy 1370, 1340, 1290, 1170, 1070, 950, 860 i 790 cm⁻¹, natomiast pasma charakterystyczne dla amidynopenicylin t.j. 1760, 1690 i 1600 cm⁻¹ pozostają bez zmian.

Obie postacie nie wykazują różnicy pod względem właściwości biologicznych, ich moc antybiotyku jest identyczna.

Przemiana postaci A w B jest odwracalna, gdyż po krystalizacji z wody lub w roztworów wodno-organicznych postać B przechodzi w postać A.

Sposobem według wynalazku, nową bezwodną postać kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego otrzymuje się przez rozpuszczenie kwasu w postaci A lub kwasu zawierającego wodę krystalizacyjną w rozpuszczalnikach mieszających się z wodą, korzystnie w niższych alkoholach, takich jak metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, t-butyłowy, w dwumetylosulfotlenku, dwumetyloformamidzie, dwumetyloacetamidzie, sześciometylotrójfosforamidzie w podwyższonej temperaturze 30–70°C i następnie dodanie rozpuszczalników nie mieszających się z wodą takich jak benzen, toluen, eter. naftowy, eter etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy itp. Po wydzieleniu osadu a następnie przesączeniu, przemyciu wyżej wymienionym rozpuszczalnikami nie mie-

szającym się z wodą i wysuszeniu od śladów rozpuszczalników uzyskuje się bezwodny kwas w postaci B z wysoką wydajnością rzędu 80–95%. Poniższe przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jednakże jego zakresu.

Przykład I. 20 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o zawartości wody 0,8% dodano do 40 ml alkoholu etylowego w temperaturze 50°C po rozpuszczeniu dodano 120 ml benzenu oraz 40 ml eteru naftowego i następnie pozostawiono do krystalizacji w temperaturze 0–5°C na okres 5 godzin. Wykrystalizowany kwas przesączono, przemyto 3-krotnie 15 ml benzenu i wysuszono od śladów rozpuszczalnika. Uzyskano 16,0 g bezwodnego kwasu w postaci B, co stanowi 80,1% wydajności teoretycznej.

Temperatura topnienia — 161–164°C.

$[\alpha]_D^{20} = 310^\circ$ (c = 1, H₂O).

Czystość według oznaczeń jodometrycznych wynosi 98,0%.

Widmo w podczerwieni przedstawiono na rysunku fig. 2.

Przykład II. 20 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego w postaci trójwodorzianu dodano do 40 ml dwumetylosulfotlenku ogrzanego do temperatury 50°C, po rozpuszczeniu dodano 100 ml benzenu i pozostawiono w temperaturze pokojowej na okres 3 godzin. Wykrystalizowany kwas przesączono, następnie zawieszono w 100 ml benzenu, mieszano 10 minut, odsączono, przemyto ponownie 15 ml benzenu i osuszono od śladów rozpuszczalnika. Otrzymano 16,3 g bezwodnego kwasu w postaci B, co stanowi 95,0% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na bezwodną substancję.

Temperatura topnienia 161–163°C

$[\alpha]_D^{20} = 315^\circ$ (c = 1, H₂O)

Czystość według oznaczeń jodometrycznych 99,0%.

Przykład III. 20 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego w postaci trójwodorzianu dodano do 36 ml dwumetyloacetamidu ogrzanego do temperatury 50°C, po rozpuszczeniu dodano 100 ml benzenu i pozostawiono do krystalizacji w temperaturze pokojowej na okres 3 godzin. Uzyskany kwas odsączono, przemyto 4-krotnie 15 ml benzenu i osuszono od śladów rozpuszczalnika. Otrzymuje się 15,3 g bezwodnego kwasu w postaci B, co stanowi 89,0% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na bezwodną substancję.

Temperatura topnienia — 161–163°C

$[\alpha]_D^{20} = 317^\circ$ (c = 1, H₂O)

Czystość według oznaczeń jodometrycznych — 98,1%.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie III i stosując dwumetyloformamid zamiast dwumetyloacetamidu otrzymano bezwodny kwas w postaci B, z wydajnością 91,5% w przeliczeniu na substancję bezwodną.

Temperatura topnienia — 160—163°C.

$[\alpha]_D^{20} = 312^\circ$ ($c = 1$, H_2O)

Czystość według oznaczeń jodometrycznych — 98,5%.

Przykład V. 20 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego w postaci trójwodoru dodano do 25 ml sześciometylotrójfosforamidu ogrzanego do temperatury 50°C, po rozpuszczeniu dodano 100 ml benzenu i pozostawiono do krystalizacji na okres 18 godzin w temperaturze 0—5°C. Uzyskany kwas odsączono, przemyto 4×15 ml benzenu i osuszono od śladów rozpuszczalnika. Otrzymano 15,5 g bezwodnego kwasu w postaci B, co stanowi 90,3% wydajności teoretycznej w przeliczeniu na substancję bezwodną.

Temperatura topnienia — 160—162°C

$[\alpha]_D^{20} = 312^\circ$

Czystość według oznaczeń jodometrycznych — 98,3%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania, bezwodnej postaci kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, **znamienny tym**, że kwas 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowy zawierający wodę krystalizacyjną lub po wysuszeniu nad P_2O_5 rozpuszcza się w rozpuszczalnikach mieszających się z wodą w podwyższonej temperaturze 30°—70°C, następnie do roztworu dodaje się rozpuszczalniki nie mieszające się z wodą, wydzielony osad sący się, przemywa rozpuszczalnikami niemieszającymi się z wodą i suszy od śladów rozpuszczalnika.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki mieszające się z wodą stosuje się korzystnie niższe alkohole, takie jak alkohol metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, III rzęd. butylowy oraz dwumetylosulfotlenek, dwumetyloformamid, dwumetyloacetamid, sześciometylotrójfosforamid.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki nie mieszające się z wodą stosuje się korzystnie benzen, toluen, ksylen, eter naftowy, eter etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy.

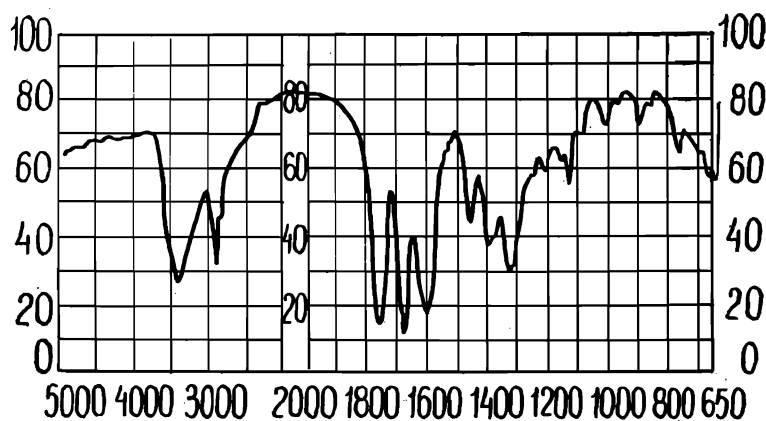


fig.1 – postać A

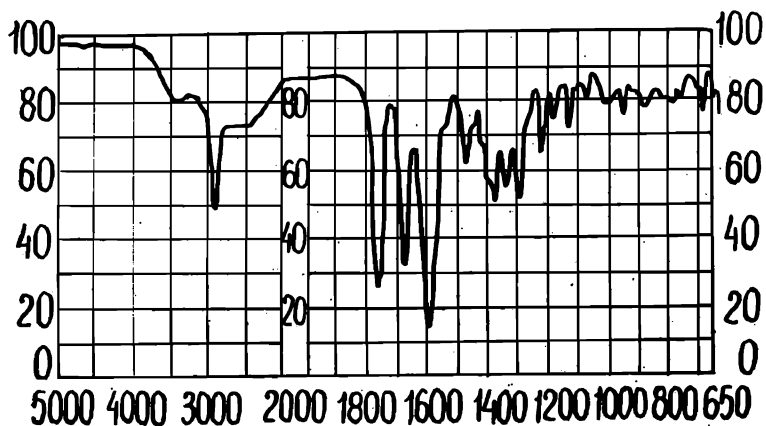


fig.2 – postać B