



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/16

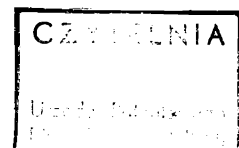
Zgłoszono: 27.08.1969 (P. 135561)

Pierwszeństwo: 28.08.1968 dla zastrz. 1, 2
12.04.1969 dla zastrz. 3, 4
31.05.1969 dla zastrz. 5
Japonia

Int. Cl.² C07D 499/44

Zgłoszenie ogłoszono: 30.12.1972

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1976



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Toyo Jozo Kabushiki Kaisha, Ohhitomachi,
Shizuoka-Ken (Japonia)

Sposób otrzymywania penicylin izoksazolilowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania penicylin izoksazolilowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₁ i R₂ oznaczają odpowiednio atom wodoru lub chloru.

Znanych jest kilka różnych sposobów otrzymywania penicylin izoksazolilowych. Sposoby te polegają na tym, że kwas 6-aminopenicylanowy, otrzymywany poprzez deacylację penicyliny G lub V, przy zastosowaniu drobnoustrojów lub otrzymywany w procesie bezpośredniej fermentacji, poddawany jest reakcji acylacji z chlorkami kwasowymi, bezwodnikami lub mieszanymi bezwodnikami, aktywnymi estrami lub dwucykloheksylokarbodwuimidem, karbonyldwuimidom lub podobnymi środkami kondensującymi. We wszystkich tych przypadkach wydajność końcowego produktu jest znacznie obniżona w stosunku do wydajności teoretycznej, ponieważ koniecznym jest stosowanie wysoce kłopotliwego procesu izolowania kwasu 6-aminopenicylanowego z mieszaniny fermentacyjnej.

Sposób według wynalazku polega na otrzymywaniu penicylin izoksazolilowych na drodze czysto chemicznej, w których pożądanym produktem otrzymywany jest na drodze półsyntetycznej. Sposobem według wynalazku do otrzymywania tych związków używa się zamiast powszechnie stosowanego kwasu 6-aminopenicylanowego penicyliny G, która jest bardzo tania i może być uzyskiwana w zwykłym procesie fermentacyjnym.

2

W sposobie według wynalazku surowiec wyjściowy penicylina G stosowana jest w specyficznie zmodyfikowanej formie. Jest ona mianowicie estrem o wzorze ogólnym 2, dalej w opisie wynalazku określanym ogólnym terminem „ester penicyliny G”.

Sposobem według wynalazku ester penicyliny G o wzorze ogólnym 2, w którym R' oznacza niższą grupę alkilową spełniającą rolę grupy ochraniającej dla grupy karboksylowej, lub grupę, która może być następnie łatwo eliminowana bez niekorzystnie oddziałującego wpływu na strukturę penicyliny poddaje się reakcji z czynnikiem chłorującym w obecności trzyczlorodowej zasady organicznej, otrzymując związek posiadający ugrupowanie imidochlorku o wzorze ogólnym 3, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z solą kwasu izoksazolilowego o wzorze ogólnym 4, w którym M oznacza atom metalu, a R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, otrzymując ester dwuacylowy penicyliny o wzorze ogólnym 5, w którym R₁, R₂ i R' mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester o wzorze 5 poddaje się defenyllocetylacji, po czym grupę R' ochraniającą grupę karboksylową ewentualnie odszczepia się, jeżeli można to zrobić nie zmieniając przy tym struktury penicyliny. Otrzymany produkt można ewentualnie przeprowadzić w nietoksyczne sole lub niższe estry alkilowe wyżej wymienionych penicylin.

3

Grupa karboksylowa penicyliny G jest chroniona w celu uniknięcia reakcji ubocznych z czynnikiem chlorującym w drugim stadium reakcji. Grupa chroniona może być jedną z następujących grup, używanych powszechnie w tym celu w technologii syntezy peptydów; metylową, benzylową, p-nitrobenzylową, benzhydriową, etylową, III-rzęd.-butylową, p-metoksybenzylową, fenacylową, p-bromofenacylową, trójmetacyliową.

Wprowadzenie grupy ochronnej osiąga się najlepiej w ten sposób, że do soli potasowej lub sodowej penicyliny G, która może być otrzymana na drodze zwykłej fermentacji, wprowadza się jeden z rodników wymienionych powyżej. Grupa ochronna powinna być łatwo odszczepialna, naturalnie bez szkodliwego wpływu na strukturę penicyliny, ponieważ zazwyczaj w końcowym etapie reakcji grupa ta musi być eliminowana.

Najlepsze rezultaty otrzymuje się gdy grupami ochronnymi są grupy: benzylowa, p-nitrobenzylowa lub benzhydriowa, które mogą być później eliminowane przez katalityczną redukcję oraz grupy: fenacylowa, bromofenacylowa lub podobne, zdolne do łatwego odszczepiania się pod wpływem fenylomerkaptydu sodowego lub związków podobnych.

Przy użyciu takich grup ochronnych jak metylowa, etylowa, III-rzęd.-butylowa, p-metoksybenzylowa i podobnych, które są podatne do reakcji eliminacji prowadzonej na drodze hydrolizy kwasnej lub alkalicznej, osiągnięcie zamierzonego celu to jest eliminacji w końcowym etapie reakcji jest utrudnione, gdyż, mówiąc ogólnie, penicylina G jest niestabilna i ma tendencję do rozpadu w zetknięciu się z alkaliom lub kwasami.

Należy podkreślić, że jeżeli produkt końcowy — penicylina izoksazolilowa — występuje w formie estru, zawierającego grupę ochronną nie wpływającą niekorzystnie na własności farmakologiczne produktu, wówczas zbędne jest odszczepienie tej grupy ochronnej.

Przykładem tego rodzaju grup ochronnych mogą być niższe rodniki alkilowe takie, jak: metylowy, etylowy i podobne.

Przejdźmy do związku o wzorze 3, powstający w wyniku reakcji estru penicyliny G o wzorze 2 z czynnikiem chlorującym jest w dalszej części opisu określany pojęciem „imidochlorek 3”. Ten etap reakcji bazuje na zastosowaniu znanego procesu, w którym N-jednopolodstawiony amid kwasu karboksylowego reaguje z czynnikiem chlorującym, przechodząc w związek posiadający rodnik imidochlorowy w cząsteczce.

Jako typowe środki chlorujące poleca się: PCl_5 ; PCl_3 ; POCl_3 ; COCl_2 ; SOCl_2 i podobne. Najlepsze rezultaty można osiągnąć stosując PCl_5 w obecności trzeciorzędowych zasad organicznych (południowo-afrykański opis patentowy nr 67(2927). Dla przeprowadzenia tej reakcji pożądane jest użycie suchego rozpuszczalnika organicznego. Wybierając rozpuszczalnik należy zwrócić uwagę na to, ażeby nie wywierał on niekorzystnego wpływu na przebieg reakcji i na rozpuszczalność estru penicyliny G 3 w połączeniu z jego ograniczoną mieszalnością

4

z wodą. Z przyczyn tych mogą korzystnie być użyte: benzen, toluen, chloroform, dwuchlorometan, dwuchloroetan, eter etylowy, eter izopropylowy i podobne.

Jeżeli jako czynnik chlorujący zastosuje się do tej reakcji PCl_5 , to wytwarzają się POCl_3 i HCl , a z mieszaniny reakcyjnej wydzielić można chłorowodorek trzeciorzędowej zasady organicznej. W tym przypadku wydzieloną sól oddziela się przez odsączenie, a POCl_3 usuwa się z przesączu przez odmycie go wodnym słabo alkalicznym roztworem, na przykład: roztworem dwuwęglanu sodowego lub potasowego. Wykorzystuje się przy tym dużą względną stabilność własną wytworzonego imidochloru w stosunku do wody. Operację przemycia należy przeprowadzić do takiego stopnia, jak to jest możliwe, a następnie korzystnym jest wysuszenie roztworu macierzystego dodatkiem bezwodnego siarczanu sodowego, siarczanu magnezowego lub podobnego środka suszącego.

Ponieważ, na ogół mówiąc, związki, zawierające rodnik imidochlorowy, są niestabilne wobec wody, niespodziewane było to, że imidochlorek 3 wykazuje znaczną wobec niej stabilność.

W mieszaninie poreakcyjnej pozostaje niezmieniona część trzeciorzędowej zasady organicznej. Zasada ta może być łatwo usunięta z macierzystego roztworu w formie rozpuszczalnej w wodzie kwaśnej soli addycyjnej, przez przemycie kwasem. Okazuje się jednak, że ze względu na znaczną niestabilność imidochloru 3 wobec kwasów, wydzielenie zasady tym sposobem nie może być zastosowane w tym procesie.

W sposobie według wynalazku stosuje się jako trzeciorzędową zasadę organiczną, zasadę o słabszej zasadowości, jak na przykład pirydynę, i taki związek może wpłynąć korzystnie na następny etap reakcji. W etapie tym, w którym imidochlorek 3 reaguje z solą kwasu izoksazolilowego, zwaną dalej „karboksylanem 4”, tworząc ester dwuacylopenicyliny o wzorze ogólnym 5, zwany dalej „estrem dwuacylopenicyliny 5” obecność trzeciorzędowej silnie zasadowej aminy organicznej, jak na przykład trójetyloaminy lub substancji podobnych, prowadzić może do przegrupowania stereochemicznego i epimeryzacji podatnego atomu wodoru przy węglu 6 rdzenia penicyliny. Obecność zasady o słabszej zasadowości, takiej jak pirydyna może efektywnie zapobiec przypadkowi takiej epimeryzacji.

Imidochlorek 3, zawarty w roztworze macierzystym, może per se bez dalszego oczyszczania, lub po zatężeniu, użyty być do reakcji z karboksylanem 4 w obecności innych odpowiednich rozpuszczalników, takich jak benzen, toluen, chloroform, dwuchlorometan, eter etylowy, eter izopropylowy, czterohydrofuran, dioksan lub podobne. Zaleca się w tym przypadku zastosowanie nie mieszającego się z wodą rozpuszczalnika, ponieważ po zakończeniu reakcji mieszaninę należy przemycić wodą.

Jako karboksylany 4, reagujące z imidochlorkiem 3, można z powodzeniem stosować sole potasowe i sodowe, litowe, srebrne i podobne kwa-

sów: 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2'-bromofenilo/-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2'-fluorofenilo/-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2', 6'-dwuchlorofenilo/5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2'-chloro-6'-fluorofenilo/5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 3-/2'-bromo-6'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4 i podobnych.

Ten rodzaj soli metali może być bezpośrednio dodany do macierzystego roztworu reakcyjnego zawierającego imidochlorek 3, lub użyty w formie zawiesiny w tym samym rozpuszczalniku, który używa się do reakcji. Przez zastosowanie wymienionego powyżej rodzaju soli metali, grożąca epimeryzacja może być całkowicie zahamowana lub zredukowana do minimum. Ponieważ usunięcie nieprzereagowanego karboksylanu 4 po zakończeniu reakcji jest znacznie łatwiejsze aniżeli nieprzereagowanego imidochloru 3, zwykle używa się do reakcji pewien nadmiar karboksylanu 4 w stosunku do imidochloru.

Reakcja powyższa może być prowadzona w normalnej temperaturze. Jeżeli zależy na przyspieszeniu szybkości reakcji można podnieść temperaturę, najwyżej jednak do 40–50°C. Należy unikać raptownego i nadmiernego ogrzewania powyżej podanych wartości, ponieważ zarówno imidochlorek 3, jak i wytworzony ester dwuacyloopenicyliny mogą łatwo ulec rozkładowi.

Po zakończeniu omawianej reakcji, wytwarza się ester dwuacyloopenicyliny 5. W celu wydzielenia produktu reakcji, mieszaninę reakcyjną przemycia się dokładnie rozcieńczonym kwasem, rozcieńczonym wodnym roztworem alkalicznym i wodą. Usuwa się w ten sposób mogącą pozostać trzeciorzędową organiczną zasadę, jak na przykład pirydynę i podobne, oraz nieprzereagowany karboksylan 4. Macierzysty roztwór zatęża się, nanosi następnie na kolumnę chromatograficzną wypełnioną żelalem krzemionkowym i chromatografuje, używając stosownego układu rozpuszczalników, jak na przykład: benzen (octan etylowy). W tym przypadku, pożądany ester dwuacyloopenicyliny 5 odbierany jest w pierwszych frakcjach eluatu, z którego może być on wydzielony zwykłymi metodami na przykład liofilizacją.

Tak otrzymany ester dwuacyloopenicyliny 5, może być bez dalszego oczyszczania użyty do następnego etapu reakcji defenyloacetylacji.

Przez eliminację rodnika fenyloacetylowego z estru dwuacyloopenicyliny 5, jak to opisano powyżej, otrzymuje się ester penicyliny izoksazolilowej o wzorze ogólnym 6. Reakcję eliminacji można przeprowadzić wywołując rozkład dodatkiem aminy, solwizją, dodatkiem tiofenolanu lub podobnym procesem. Z tych procesów, najbardziej zalecanym jest dodatek aminy lub tiofenolanu. Śledząc przebieg powyższej reakcji, obserwuje się, że spośród dwu acylowych rodników, które są wbudowane do atomu azotu przy węglu 6 układu kwasu penicylanowego estru dwuacyloopenicyliny 5, tylko drugi ulega selektywnemu odszczepieniu. Powyższa reakcja może przebiegać bardziej korzystnie, je-

żeli jako aminowego czynnika rozkładającego używa się pierwszorzędowej lub drugorzędowej aminy organicznej, amoniaku, pierwszorzędowej alifatycznej aminy lub podobnych związków.

Ponieważ wiązanie rodnika izoksazolilowego, w czasie przebiegu tej reakcji, jest wysoce stabilne a rodnik fenyloacetylowy jest wyjątkowo podatny na odszczepienie, jako produkt uboczny tworzy się N-/podstawiony/-fenyloacetamid.

Reakcji tej, zależnie od natury dobranego czynnika aminowego, może towarzyszyć często równolegle przebiegająca epimeryzacja wodoru związanego z węglem 6 rdzenia penicyliny, a także rozpad wiązania β-laktamowego. Tym ubocznym, niepożądanym reakcjom można efektywnie zapobiec, modyfikując warunki reakcji rozkładu przez dodatek wymienionych uprzednio amin, przez odpowiedni dobór właściwego aminowego czynnika rozkładającego, rozpuszczalnika i tym podobne.

Przy selekcji rozpuszczalników organicznych używanych do tej reakcji należy wziąć pod uwagę to, ażeby nie wykazywały one niekorzystnego wpływu ubocznego na przebieg reakcji, szczególnie niewywoływanie epimeryzacji oraz rozerwania wiązania β-laktamowego rdzenia penicyliny. Ponadto rozpuszczalniki te powinny wykazywać zdolność do rozpuszczania estru penicyliny izoksazolilowej 6, jak też nie mieszać się z wodą, co umożliwi, po zakończeniu reakcji, usunięcie aminowego czynnika rozkładającego, takiego jak na przykład pierwszorzędową aminę organiczną przez przemycie wodą. Z tych powodów zaleca się takie rozpuszczalniki, jak: benzen, toluen, chloroform, dwuchlorometan, dwuchloroetan, octan etylowy, octan butylowy, eter etylowy, eter izopropylowy i podobne.

Jako aminowego czynnika rozkładającego korzystne jest użycie pierwszorzędowej aminy organicznej, jak cykloalkilamina; fenyloalkilaminy jak benzyloamina, p-feniloetyloamina i podobne; pierwszorzędowej aminy alifatycznej jak etyloamina, n-propyloamina, n-butyloamina, n-pentyloamina, n-heksyloamina, n-heptyloamina, n-oktyloamina, kapryloamina, lauryloamina, mirystyloamina, palmityloamina, stearyloamina i podobne.

Ogólnie mówiąc, w miarę wzrostu liczby atomów węgla w użytej do tych celów aminie zmniejsza się groźba epimeryzacji, a także trudniej zachodzi rozkład tworzącego się estru penicyliny izoksazolilowej 6. Z tych przyczyn wskazanym jest użycie amin mających około 4–20 atomów węgla. Lepsze rezultaty osiąga się, jeżeli amina ma rozgałęziony łańcuch boczny. W tym przypadku niekorzystnym jest, aby łańcuch boczny użytej rozgałęzionej aminy był w α-pozycji. Łańcuch boczny powinien być umiejscowiony tak daleko, od pozycji atomu azotu, jak to tylko jest możliwe. Spośród szeregu różnych amin w celu uzyskania jak najlepszych rezultatów, poleca się użycie rozgałęzionych amin alifatycznych takich, jak lauryloamina, mirystyloamina, palmityloamina i stearyloamina.

Aczkolwiek teoretycznie, powinno się używać stechiometryczną ilość czynnika rozkładającego w stosunku do estru dwuacyloopenicyliny 5, zaleca się

stosowanie jego 1–2-krotnego nadmiaru, gdyż w większości przypadków łatwiej jest później usunąć nadmiar czynnika rozkładającego, aniżeli nieprzereagowany ester dwuacylopenicyliny 5.

Ponieważ reakcja może łatwo przebiegać w niższych temperaturach, w większości przypadków niekorzystnym jest podgrzewanie mieszaniny reakcyjnej do momentu, w którym reaktywność estru dwuacylopenicyliny 5 z pierwszorzędową aminą stanie się zbyt mała. Z drugiej strony, gdy stosuje się drugorzędową aminę organiczną, to ze względu na jej stosunkowo słabą reaktywność, zaleca się podnoszenie temperatury reakcji.

Reakcja defeniloacetylacji z wykorzystaniem procesu solwolizy może być prowadzona efektywnie, gdy zastosuje się niższe alkohole, jak metanol, etanol lub podobny wodny roztwór niższego alkoholu, jak wodny roztwór metanolu, etanolu i innych alkoholi.

Tę samą reakcję z wykorzystaniem procesu hydrolizy można prowadzić efektywnie, gdy ester dwuacylopenicyliny 5 rozpuści się w odpowiednim hydrofilowym rozpuszczalniku takim, jak dwumetyloformamid, aceton, dioksan, tetrahydrofuran i podobne, a następnie doprowadzi się do zetknięcia z kwasem lub alkaliem.

Przed wydzieleniem tak otrzymanego estru penicyliny izoksazolilowej 6 mieszaninę reakcyjną przemycywa się rozcieńczonym kwasem i wodą, w celu preparatywnego usunięcia nieprzereagowanego czynnika rozkładającego przytoczonego rodzaju, na przykład pierwszorzędowej aminy alifatycznej, przez przeprowadzenie go w formę rozpuszczalnej kwaśnej soli addycyjnej. Pozostałość po przemyciu, zawierającą jako produkt główny ester penicyliny izoksazolilowej 6, a produkt uboczny N-podstawiony rodnikiem alifatycznym fenyloacetamid, przepuszcza się poprzez kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym, tlenkiem glinu lub podobnym adsorbentem. Zaadsorbowany w ten sposób produkt, desorbuje się, eluując go odpowiednim układem rozpuszczalników, takim jak na przykład: benzen/chloroform, benzen/octan etylowy i podobne. Eluat przerabia się następnie w znany sposób. Ester penicyliny izoksazolilowej 6 może być łatwo, jeżeli to jest potrzebne, wyizolowany z płynu poreakcyjnego. W praktyce jednak, produkt reakcji używa się w postaci zagęszczonego koncentratu lub w postaci liofilizatu do następnego etapu procesu, w którym odszczepia się rodnik ochraniający grupę karbonylową estru penicyliny izoksazolilowej 6.

Gdy rodnik ochraniający jest benzylem, p-nitrobenzylem, benhydrylicem lub podobnym, jak w przytoczonych dalej przykładach, reakcję eliminacji można zastosować wykorzystując reakcję katalityczną.

Z drugiej strony, gdy rodnik ten jest fenacetylem, p-bromofenacetylem lub podobnym, eliminacja może być prowadzona przy użyciu fenylomerkaptydu sodowego lub związku podobnego. W tym przypadku, gdy użyje się fenylomerkaptydu sodowego w dwukrotnym lub większym nadmiarze w stosunku do estru dwuacylopenicyliny 5, zachodzą równocześnie defeniloacetylacja i deestryfikacja

i można otrzymać penicylinę izoksazolilową o wzorze ogólnym 1 w postaci wolnego kwasu.

Wymienioną uprzednio redukcję katalityczną można prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku takim, jak: octan etylowy, octan butylu, chloroform, dwuchlorometan, benzen, toluen, eter etylowy lub podobny, w obecności aktywnego katalizatora — palladu na węglu — i gazowego wodoru. Wskazano jest, aby w tym przypadku prowadzić reakcję pod ciśnieniem atmosferycznym. Przebieg reakcji z rodnikiem p-nitrobenzylowym jest szybszy aniżeli z benzylowym, gdyż pierwszy jest łatwiej i łatwiej eliminowany.

Tak otrzymana w reakcji redukcji penicylina izoksazolilowa 1, znajduje się w mieszaninie reakcyjnej w postaci wolnego kwasu. Związek 1 może być łatwo wydzielony z płynu reakcyjnego, przez zastosowanie znanych sposobów, które zwykle stosuje się do otrzymywania farmakologicznie nietrujących i nietoksycznych soli penicyliny G, penicyliny γ i podobnych. Płyn reakcyjny, na przykład, zobojętnia się dodatkiem soli potasowej kwasu 2-etyloheksanowego rozpuszczonej w n-butanolu lub octanie butylowym, co prowadzi do wydzielenia się nierozpuszczalnej, w użytym rozpuszczalniku, soli. Płyn reakcyjny może być, ewentualnie, potraktowany kolejno kwasem i wodą a następnie ekstrahowany, celem uzyskania użytkowego produktu, wodnym roztworem wodorotlenku potasowego lub sodowego. Produkt reakcji może być wydzielony w formie soli potasowej lub sodowej z roztworu poprzez liofilizację. Produkt może być także otrzymany w formie odpowiedniej nierozpuszczalnej w wodzie soli w połączeniu z aminą, jak na przykład z N,N-dwubenzylodwuetanami, przez zastosowanie zwykłej techniki strącaniowej.

Eliminacja rodników fenacylu, p-bromofenacylu i podobnych przy pomocy tiofenolanu sodowego może być zasadniczo przeprowadzona efektywnie w oparciu o proces zaproponowany przez Sheehan'a i wsp. [J. Org. Chem., 29, 2006-8/1964].

W tym przypadku substrat reaguje w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, o charakterze obojętnym, takiego jak dwumetyloformamid, tetrahydrofuran, dioksan lub podobne, z tiofenolanem sodowym, dając jako produkt penicylinę izoksazolilową 1 w formie łatwo wytrącającej soli sodowej i gotowej do wydzielania. Dodatek odpowiedniego rozpuszczalnika takiego jak aceton do płynu poreakcyjnego może ułatwić proces wydzielenia soli sodowej.

Tiofenolany używane do tej reakcji są związkami, które można określić ogólnym wzorem 7, w którym X oznacza wodór lub halogen, a Y — metal alkaliczny. Reprezentatywnymi przykładami tych związków są: tiofenolan sodowy: p-chlorotiofenolan sodowy, tiofenolan potasowy i p-chlorotiofenolan potasowy. Gdy rodnik R' we wzorze ogólnym 6 oznacza niższy alkil, odpowiedni produkt: ester penicyliny izoksazolilowej, zawierający jako R we wzorze 1 niższy alkil, nie tworzy odpowiedniej nietoksycznej soli.

Penicyliny izoksazolilowe o wzorze 1, w szczególności, penicylina 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowa-4, penicylina 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowa-4, są stabilne w środowisku kwaśnym, są odporne na destrukcyjne działanie penicylinyazy i są także wysoce aktywne w stosunku do opornych bakterii. Są one bardzo ważnymi substancjami antybiotycznymi, szeroko używanymi do celów klinicznych.

W dalszym ciągu opisu wynalazku, załącza się dla lepszego jego zrozumienia, kilka przykładów preparatyki półproduktów oraz wiele eksperymentalnych przykładów ilustrujących sposób według wynalazku.

Preparatyka półproduktów

Otrzymywanie estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej. 74,5 g (0,2 mola) soli potasowej penicyliny G, otrzymanej w zwykłym procesie fermentacji i 39,0 g (0,18 mola) bromku p-nitrobenzylowego dodaje się do 50 ml dwumetyloformamidu. Roztwór podgrzewa się do temperatury 65°C i przy ciągłym mieszaniu przetrzymuje około 4 godzin. Przebieg reakcji jest kontrolowany od początku do końca znaną metodą jodometryczną prowadzoną na płytkach pokrytych żelazem krzemionkowym stosowanym do chromatografii cienkowarstwowej. Zakończenie reakcji stwierdza się zniknięciem bromku p-nitrobenzylowego. Po oziębieniu dodaje się roztworu 300 ml benzenu a następnie mieszaninę reakcyjną przemywa się kilka razy, za każdym razem wodą, 10% roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, w podanym porządku, przy czym zostaje odmyty rozpuszczalnik i nieprzereagowana penicylina G. Fazę benzenową suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i liofilizuje. Otrzymuje się na tej drodze 63,6 g estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej.

Wydajność: 67,7%

Chromatografia cienkowarstwowa liofilizatu na żelu krzemionkowym w układzie benzen/octan etylowy (10:1) daje tylko 1 plamę.

Dla wzoru: $C_{23}H_{23}O_6N_2S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	58,93	4,87	8,90
obliczono:	58,84	4,90	8,96

Otrzymywanie estru p-bromofenacylowego penicyliny benzylowej.

Zachowując te same warunki reakcji co w przepisie poprzednim, stosując w miejsce bromku p-nitrobenzylowego, bromek p-bromofenacylowy otrzymuje się ester p-bromofenacylowy penicyliny benzylowej.

Dla wzoru: $C_{23}H_{23}O_4N_2SBr$

	C, %	H, %	N, %	Br, %
znaleziono:	54,62	4,69	5,49	16,01
obliczono:	54,87	4,60	5,56	15,87

Przykład I. 23,3 g (0,05 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej, który otrzymuje się według przepisu podanego uprzednio, rozpuszcza się w 100 ml benzenu i dodaje przy ciągłym mieszaniu i ziębieniu 16,2 ml (0,2 mola) suchej pirydyny. Następnie wkrapla się do tej mieszaniny w ciągu 30 minut 20 ml roztworu 10,5 (0,0525 mola)

PCl_5 w suchym benzenie. Po skończeniu wkraplania, mieszaninę reakcyjną doprowadza się do temperatury 0°C i pozostawia na przeciąg 1,5 godzin. Po zakończeniu reakcji, odsącza się wydzielony chlorowodorek pirydyny, a przesącz przemywa się, w celu uniknięcia nieprzereagowanego PCl_5 , i wytworzonego $POCl_3$, tak szybko jak to tylko jest możliwe, cztery razy 1 n roztworem wodorowęglanu i dwa razy wodą. Benzenowy roztwór, ziębiony lodem, suszy się bezwodnym siarczanem sodowym. Następnie przy ciągłym mieszaniu i w temperaturze pokojowej dodaje się jednorazowo 16,9 g (0,075 mola) soli sodowej kwasu 3-fenyl-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4. Po upływie 20 godzin reakcja jest praktycznie zakończona. Płyn reakcyjny przemywa się, w celu usunięcia nieprzereagowanego kwasu 3-fenyl-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, 0,5 n kwasem solnym 1 n roztworem wodorowęglanu, nasyconym wodnym roztworem zwykłej soli i wodą, suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat adsorbuje się na kolumnie wypełnionej 250 g żelu krzemionkowego (60—80 mesh). Następnie przepuszcza się przez kolumnę mieszaninę bezwodnego benzenu i octanu etylowego (10:1). Początkowe frakcje eluatu zawierające pożądaną produkt ester p-nitrobenzylowy penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej zbiera się razem i liofilizuje, otrzymując 7,51 g wysuszonego estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej o ogólnym wzorze 5.

Wydajność: 57,3% $[\alpha]_D^{23} = 194^\circ$ ($c = 1, CHCl_3$).

Dla wzoru $C_{34}H_{30}O_8N_4S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	62,49	4,57	8,76
obliczono:	62,38	4,62	8,56

Zachowując te same warunki reakcji co w opisanym poniżej przykładzie II, używając w miejsce cykloheksyloaminy benzyloaminy otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 65,8%

Dla wzoru: $C_{26}H_{24}O_7N_4S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	57,99	4,53	10,51
obliczono:	58,19	4,51	10,44

2,68 g (0,5 mmola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 rozpuszcza się w 30 ml suchego octanu etylowego. Do tak otrzymanego roztworu dodaje się 1,4 ml (10 mmola) trójetylaminy i poddaje się go wodorolizie w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym wobec 3 g aktywnego palladu na węglu jako katalizatora. Reakcja jest prawie kompletna po upływie 1 godziny. Odsącza się katalizator i przesącz ekstrahuje się kilka razy 30 ml wody, ekstrakt wodny ($pH = 6,8$) łączy się z wodnym roztworem dwuocanu N,N'-dwubentylaoetylenodwuaminy w celu otrzymania nierozpuszczalnej w wodzie soli. Wydzieloną z roztworu sól odsącza się, przemywa wodą i dokładnie suszy. Otrzymuje się 2,56 g soli N,N'-dwubenzylaoetylenodwuaminowej penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 w doskonale rozdrobionej formie.

Wydajność: 49,0%

Własności tak otrzymanego produktu były prawie zgodne z własnościami soli N,N'-dwubenzylodwuaminowej przyrządzonej z preparatu Oxacilin dostępnego na rynku handlowym.

Dla wzoru: $(C_{19}H_{19}O_5N_3S)2 \cdot C_{16}H_{12}N_2$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	62,53	5,67	10,70
obliczono:	62,17	5,60	10,74

Przykład II. Zachowując te same warunki reakcji, jak w przykładzie I, używając tylko odpowiednio w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej i soli sodowej kwasu 3-fenyl-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4 ester metylowy penicyliny benzylowej i sól sodową kwasu 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, otrzymuje się ester metylowy penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej.

Wydajność: 58,8%

Dla wzoru: $C_{28}H_{26}O_6N_3SCl$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	59,33	4,63	7,45	6,23
obliczono:	59,20	4,61	7,40	6,24

12,5 g (0,02 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml suchego benzenu i następnie wkrapla się do uzyskanego roztworu, od czasu do czasu mieszając, w temperaturze pokojowej 4,24 ml (0,04 mola) cykloheksyloaminy. Po upływie około trzech godzin reakcja jest praktycznie skończona. W czasie tej reakcji następuje odłączenie grupy fenylacetylowej i jako produkt uboczny wytwarza się N-cykloheksylofenylacetamid. Roztwór reakcyjny przemywa się 0,5 n kwasem solnym i wodą, w tym porządku tak długo, aż oddzieli się nieprzereagowaną cykloheksyloaminę w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru. Ług macierzysty suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymaną substancję (około 22,8 g) rozpuszcza się w suchym benzenie, a wydzieloną nierozpuszczalną substancję odsącza się poprzez Cellit. Przesącz zateża się powtórnie i adsorbuje na kolumnie wypełnionej 200 g żelu krzemionkowego (60—80 mesh) i chromatografuje układem benzen/octan etylowy (5:1). Zbiera się tylko frakcje zawierające ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 i po ich złączeniu poddaje się je liofilizacji. Tak otrzymany zliofilizowany produkt waży 7,56 g.

Wydajność: 70,4%

Dla wzoru: $C_{26}H_{24}O_7N_4S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	57,98	4,58	10,52
obliczono:	58,19	4,51	10,44

Po reakcji regeneruje się 726 mg estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej.

2,68 g (5 mmola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4 rozpuszcza się w suchym octanie etylowym. Tak otrzymany roztwór łączy się z 1,4 ml (10 mmola)

trójetyloaminy i poddaje się go wodorolizie w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym wobec 3 g aktywnego palladu na węglu jako katalizatora. Reakcja jest prawie kompletna po upływie 1 godziny. Odsącza się następnie katalizator i przesącz ekstrahuje kilka razy 30 ml wody. Ekstrakt wodny (pH = 6,8) łączy się z wodnym roztworem dwuoctanu N,N'-dwubenzylodwuaminowy w celu otrzymania nierozpuszczalnej w wodzie soli. Wydzieloną z roztworu sól odsącza się, przemywa wodą i dokładnie suszy. Otrzymuje się, 2,48 g soli N,N'-dwubenzylodwuaminowej penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4 w doskonale rozdrobnionej postaci.

15 Wydajność: 44,6%. Czystość oznaczona biologicznie — 92,5%

Dla wzoru: $(C_{19}H_{18}O_5N_3SCl)_2$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	58,44	5,15	10,01	6,22
obliczono:	58,32	5,08	10,08	6,38

Przykład III. Zachowując te same warunki reakcji, jak w przykładzie I, używając tylko w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej ester p-bromofenacylowy penicyliny benzylowej, otrzymuje się ester p-bromofenacylowy penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej.

Wydajność: 52,3%

Dla wzoru: $C_{35}H_{30}O_7N_3SBr$

	C, %	H, %	N, %	Br, %
znaleziono:	58,47	4,29	5,95	11,00
obliczono:	58,66	4,22	5,86	11,15

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie II, używając w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej ester p-bromofenacylowy penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej, otrzymany powyżej, otrzymuje się ester p-bromofenacylowy penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 65,8%

Dla wzoru: $C_{27}H_{24}O_6N_3SBr$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	54,92	4,28	6,92	13,44
obliczono:	54,19	4,04	7,02	13,35

2,82 g (5 mmola) estru p-bromofenacylowego penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 rozpuszcza się w 25 ml dwumetyloformamidu i tak otrzymany roztwór łączy się z 1,32 ml (10 mmola) tiofenolanu sodowego. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej w ciągu 20 minut. Roztwór łączy się następnie z 50 ml acetonu i wstrząsa. Wydzielony produkt odsącza się, przemywa acetonem i suszy. Otrzymuje się 1,42 g soli sodowej penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 67,1%

Dla wzoru: $C_{19}H_{18}O_5N_3SNa$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	54,33	4,34	9,75
obliczono:	54,89	4,28	9,92

Przykład IV. Zachowując te same warunki reakcji jak w przykładzie I, używając tylko w

13

miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej ester p-bromofenacylowy penicyliny benzylowej, a w miejsce soli sodowej kwasu 3-fenyl-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4 soli sodowej kwasu 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolo-karboksylowego-4, otrzymuje się ester p-bromofenacylowy penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej.

Wydajność: 46,5%

Dla wzoru: $C_{35}H_{29}O_7N_3SClBr$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	55,62	3,98	5,43
obliczono:	55,97	3,89	5,59

Zachowując te same warunki reakcji, co w przykładzie II, używając w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej ester p-bromofenacylowy penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, uzyskany powyżej, otrzymuje się ester p-bromofenacylowy penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Dla wzoru: $C_{27}H_{23}O_6N_3SClBr$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	51,92	3,64	6,87
obliczono:	51,24	3,66	6,64

2,99 g (5 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymanej powyżej, rozpuszcza się w 25 ml dwumetyloformamidu i tak otrzymany roztwór łączy się z 1,32 g (10 mmola) tiofenolanu sodowego. Reakcję prowadzi się w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej. Roztwór łączy się z 50 ml acetonu i wytrząsa. Wydzielony w roztworze produkt odsącza się, przemywa acetonem i suszy. Otrzymuje się 1,37 g soli sodowej penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 60,0%

Dla wzoru: $C_{19}H_{17}O_5N_3SClNa$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	53,08	4,20	9,79	8,23
obliczono:	53,59	4,02	9,87	8,33

Przykład V. Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie II, używając w miejsce cykloheksyloaminy benzyloaminy otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 68,4%

Dla wzoru: $C_{26}H_{23}O_7N_4SCl$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	54,32	4,07	9,72	6,30
obliczono:	54,69	4,06	9,81	6,21

Przykład VI. 35,84 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej rozpuszcza się w 200 ml suchego chloroformu i do uzyskanego roztworu wkrapla się 7,39 ml (0,075 mola) n-butyloaminy. Po upływie około 3 godzin reakcja praktycznie jest zakończona. W ciągu reakcji odszczepia się rodnik fenacylowy i jako produkt uboczny powstanie N-n-butylofenylacetamid. Roztwór reakcyjny przemywa się 0,5 n kwasem solnym i wodą, w podanym porządku, tak długo, aż oddzieli się nieprze-

14

reagowaną n-butyloaminę w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru. Roztwór po przemyciu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymaną oleistą substancję rozpuszcza się w suchym benzenie i adsorbuje na kolumnie wypełnionej 500 g żelu krzemionkowego (60—80 mesh) i eluuje układem benzen/octan etylowy (5:1). Poszczególne frakcje eluatu sprawdza się reakcją 5 hydroksamową, prowadząc ją na płytkach chromatograficznych pokrytych żelem krzemionkowym. Frakcje zawierające ester p-bromofenacylowy penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 zbiera się razem i natęża pod zmniejszonym ciśnieniem. 15 Kondensat rozpuszcza się w 75 ml dwumetyloformamidu i do uzyskanego roztworu dodaje się stopniowo 6,6 g (0,05 mola) tiofenolanu sodowego. Mieszanie reakcyjną przetrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C. Po zakończeniu reakcji 20 płyn poreakcyjny łączy się z 600 ml ketonu metyloizobutyloвого i przemywa 0,5 n kwasem solnym i wodą. Tak wytworzoną penicylinę 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilową-4, rozpuszczoną w warstwie ketonu metyloizobutylowego ekstrahuje się kilkakrotnie możliwie najmniejszą ilością wodorowęglanu. Uzyskany ekstrakt wodny liofilizuje się. Otrzymuje się 10,1 g produktu końcowego w postaci soli 25 sodowej penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 51,5%; czystość: 81%.

Dla wzoru: $C_{19}H_{18}O_5N_3SNa$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	55,14	4,12	9,77
obliczono:	54,89	4,28	9,92

Przykład VII. 35,84 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej rozpuszcza się w 50 ml suchego chloroformu. Do uzyskanego roztworu, w 40 temperaturze 2—4°C i przy mieszaniu, wkrapla się w ciągu około 7 godzin roztwór 12,0 g (0,05 mola) lauryloaminy w 50 ml suchego chloroformu i następnie pozostawia mieszaninę reakcyjną na przeciąg 1 godziny. Następnie dodaje się 100 ml 45 suchego benzenu i później 15 g żelu krzemionkowego firmy Merck Inc. (60—80 mesh) i kontynuuje mieszanie przez dalsze 40 minut. Mieszaninę sączy się i przesącza zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem w celu oddzielenia przez destylację chloroformu. Pozostałość przepuszcza się przez kolumnę 50 wypełnioną 500 g żelu krzemionkowego (60—80 mesh). Następnie przepuszcza się przez kolumnę mieszaninę rozpuszczalników: benzen/octan etylowy (10:1) w celu wyeluowania zaadsorbowanej substancji. Frakcje zawierające wytworzony na tej drodze ester 55 p-bromofenacylowy penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 zbiera się razem i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat poddaje się reakcji deestryfikacji z fenylomerkaptydem sodowym, prowadząc reakcję według przepisu podanego w przykładzie VI. Uzyskuje się na tej drodze 9,8 g soli sodowej penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazolilowej-4 w postaci liofilizatu.

Wydajność: 50,1%.

Przykład VIII. 35,84 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N- (3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4) -benzylowej otrzymanego według przepisu podanego w przykładzie V, rozpuszcza się 100 ml suchego chloroformu. Następnie rozpuszcza się, mieszając, w temperaturze 0°C 19,21 g (0,075 mola) stearyloaminy w 80 ml suchego chloroformu. Ten ostatni roztwór wkrapla się do pierwszego i prowadzi reakcję w ciągu około 3 godzin. Następnie przepuszcza się mieszaninę reakcyjną poprzez kolumnę wypełnioną 1 kg żelu krzemionkowego (60—80 mesh) z chloroformem, celem zaadsorbowania aktywnej substancji. Przez kolumnę przepuszcza się następnie mieszaninę rozpuszczalników benzen/chloroform (1:1) która eluuje zaadsorbowaną substancję. W eluacie najpierw uzyskuje się N-stearylofenyloacetamid a następnie ester p-bromofenacylowy penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4. Frakcje eluatu zawierające pożądany produkt łączy się razem i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Do tak uzyskanego kondensatu dodaje się fenylomerkaptyd sodowy w celu przeprowadzenia destryfikacji. Operację tę przeprowadza się sposobem opisanym w przykładzie VI. Otrzymuje się na tej drodze 10,0 g soli sodowej penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4 w postaci liofilizatu.

Wydajność: 51,1%.

Przykład IX. W procesie opisanym w przykładzie VI używa się w miejsce estru p-bromofenacylowego penicyliny N-3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej, ester p-bromofenacylowy penicyliny N-[3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej. Otrzymuje się na tej drodze sól sodową penicyliny 3-2'-chloro-fenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4.

Wydajność: 47,8%; czystość: 78,5%.

Dla wzoru: $C_{19}H_{17}O_5N_3SClNa$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	54,02	3,90	10,04	8,45
obliczono:	53,59	4,02	9,87	8,33

W procesie opisanym w przykładzie VII używa się w miejscu estru p-bromofenacylowego penicyliny N-3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej ester p-bromofenacylowy penicyliny N-[3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej. Otrzymuje się na tej drodze sól sodową penicyliny 3-2'-chlorofenilo-5-metylo-izoksazolilo-4.

Wydajność: 45,4%; Czystość: 91,5%.

Przykład X. 37,55 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N-[3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymanego według przepisu podanego w przykładzie VI rozpuszcza się w 40 ml suchego chloroformu. 18,9 g (0,07 mola) stearyloaminy rozpuszcza się, przy mieszaniu, w temperaturze 0°C w 160 ml suchego chloroformu. Ten ostatni roztwór wkrapla się w ciągu 30 minut do pierwszego roztworu i następnie kontynuuje reakcję w ciągu 1,5 godziny. Roztwór po reakcyjny adsorbuje się, stosując jako rozpuszczal-

nik chloroform, na kolumnie wypełnionej 600 g żelu krzemionkowego. Desorbcję prowadzi się mieszaniną rozpuszczalników: benzen/chloroform (1:1).

W eluacie zbiera się najpierw produkt uboczny N-stearylofenyloacetamid, a następnie ester p-bromofenacylowy penicyliny 3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4. Frakcje zawierające produkt łączy się razem, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat poddaje się reakcji deestryfikacji z tiofenolanem sodowym. Proces ten prowadzi się w podobnych do opisanych w przykładzie VI warunkach. Otrzymuje się na tej drodze 9,2 g soli sodowej penicyliny 3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4 w postaci liofilizatu.

Wydajność: 43,2%; Czystość: 92,8%.

Przykład XI. 32,7 g (0,05 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej, otrzymanego według opisu podanego w przykładzie I, rozpuszcza się w 100 ml suchego chloroformu. Do otrzymanego roztworu wkrapla się następnie przy ciągłym mieszaniu i w temperaturze 0°C 19,25 (0,075 mola) stearylaminy w 80 ml suchego chloroformu i pozostawia na przeciąg 3 godzin. Mieszaninę po reakcyjnej adsorbuje się, używając jako rozpuszczalnik chloroform, na kolumnie zawierającej 1 kg żelu krzemionkowego (60—80 mesh) i następnie desorbuje mieszaninę benzen/chloroform (1:1). Frakcje eluatu zawierające ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4 zbiera się razem i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat rozpuszcza się w 180 ml suchego octanu etylowego i poddaje wodorolizie w temperaturze pokojowej w obecności 20 g 5% palladu na węglu jako katalizatora. Po upływie 1 godziny, reakcja jest praktycznie zakończona. Odsacza się katalizator, a przesącz ekstrahuje 5% wodnym roztworem dwuwęglanu. Do ekstraktu dodaje się w niskiej temperaturze odpowiednią ilość kwasu fosforowego, ażeby pH roztworu osiągnęło wartość 2 i następnie ekstrahuje się roztwór ketonem metyloizobutylovym. Fazę ketonową zbiera się, przemywa wodą i następnie w warunkach obojętnych, wielokrotnie ekstrahuje możliwie najmniejszą ilością wodnego roztworu dwuwęglanu. Ekstrakt wodny liofilizuje się i otrzymuje 6,9 g pożądanego produktu — soli sodowej penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4.

Wydajność: 35,3% Czystość: 92,5%.

Dla wzoru $C_{19}H_{23}O_5N_3SNa$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	55,03	4,23	9,84
obliczono:	54,89	4,28	9,92

Zachowując te same warunki reakcji, jak w przykładzie I, używając tylko w miejsce soli sodowej kwasu 3-fenilo-5-metylo-izoksazolo-karboxylowego-4 sól sodową kwasu 3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksalo-karboxylowego-4, otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy penicyliny N-[3-2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej.

Wydajność: 51,6%.

Dla wzoru: $C_{34}H_{29}O_8N_4SCl$

17

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	59,43	4,32	8,0
obliczono:	59,26	4,24	8,13

Przykład XII. 35,45 g (0,05 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-[3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej rozpuszcza się w 50 ml suchego chloroformu, po czym przy mieszaniu i w temperaturze 0°C, wkrapla się do uzyskanego roztworu 18,9 g (0,07 mola) stearyloaminy rozpuszczonej w 150 ml suchego chloroformu. Reakcję kontynuuje się 1,5 godziny. Roztwór poreakcyjny przepuszcza się następnie, używając chloroformu jako rozpuszczalnika, poprzez kolumnę wypełnioną 600 g żelu krzemionkowego (60—80 mesh). Desorbcję z kolumny prowadzi się mieszaniną rozpuszczalników: benzen/chloroform (1:1). Frakcje zawierające ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4 zbiera się razem i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat poddaje się wodorolizie sposobem, podobnym do opisanego w przykładzie XI. Otrzymuje się sól sodową penicyliny 3/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej w formie liofilizatu.

Przykład XIII. 31,9 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny benzylowej rozpuszcza się w 165 ml rektyfikowanego acetonu i następnie w ciągu 15 minut wkrapla się, przy mieszaniu i w temperaturze 0—3°C, roztwór 6,93 g (0,0525 mola) tiofenolanu sodowego w 15 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 30 minut. Po skończeniu reakcji dodaje się 130 ml benzenu i całość roztworu przemywa 250 ml 1 n kwasu solnego (pH=2) i 250 ml wody w podanej kolejności tak, aby usunąć nieprzereagowany tiofenolan sodowy i zasadniczą część dwumetyloformamidu. Następnie fazę organiczną przemywa 1 n roztworem wodnym wodorowęglanu celem usunięcia wytworzonej ubocznie penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4. Płyn macierzysty przemywa się dwa razy 60 ml wody, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża. Kondensat przemywa się trzy razy eterem naftowym w celu usunięcia estru tiofenylowego kwasu fenyllooctowego. Tak otrzymany krystaliczny produkt odsącza się i suszy. Otrzymuje się 17,8 g estru fenacylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 67,1%.

Temperatura topnienia 118—121°C.

Dla wzoru: $C_{27}H_{25}O_6N_3S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	62,47	4,83	8,06
obliczono:	62,41	4,87	8,09

26,0 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymanej powyżej rozpuszcza się w 90 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i do uzyskanego roztworu w temperaturze 0°C i przy mieszaniu wkrapla się w ciągu 15 minut roztwór 7,62 (0,06 mola) tiofenolanu sodowego w 15 ml dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 30 minut. Po skończeniu reakcji dodaje się do roztworu reakcyjnego 100 ml octanu butylowego i następnie przemywa się całość 250 ml 1 n kwasu solnego (pH=2) i 250 ml wo-

18

dy porcjami tak aby usunąć nieprzereagowany tiofenolan sodowy i główną część dwumetyloformamidu. Fazę organiczną ekstrahuje się dwukrotnie 30 ml 1 n wodnego roztworu wodorowęglanu i następnie dwa razy wodą. Ekstrakt węglanowy wraz z wodą po przemyciu łączy się razem i zakwasza dodatkiem odpowiedniej ilości 1 n kwasu solnego do pH=2. Następnie roztwór ekstrahuje się dwukrotnie za pomocą 40 ml octanu etylowego. Fazę octanową przemywa się dwa razy wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Roztwór łączy się z 35 ml roztworu przyrządzonego z 10 mg soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego w suchym octanie etylowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielone produkty odsącza się, przemywa suchym octanem etylowym i na koniec suszy. Otrzymuje się 12,1 g soli sodowej penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4 o temperaturze topnienia 193—196°C z rozkładem.

Wydajność: 55,2% Moc: 860 mcg/mg

Przykład XIV. Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XIII, używając w miejsce estru fenacylowego penicyliny N-/3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej ester fenacylowy penicyliny N-[3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymuje się ester fenacylowy penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 64,5%

Dla wzoru: $C_{27}H_{24}O_6N_3SCl$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	58,21	4,40	7,49
obliczono:	58,53	4,36	7,54

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XIII i używając w miejsce estru fenacylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymany powyżej ester fenacylowy penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymuje się sól sodową penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 48,8%.

Temperatura topnienia 194—197°C (z rozkł.).

Dla wzoru: $C_{19}H_{17}O_5N_3NaCl \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	47,75	4,03	8,87
obliczono:	47,95	4,02	8,83

Przykład XV. Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XIII, używając w miejsce estru fenacylowego penicyliny N-/3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej ester fenacylowy penicyliny N-[3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymuje się ester fenacylowy penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 49,5%.

Dla wzoru: $C_{27}H_{23}O_6N_3SCl_2$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	54,90	3,91	7,09
obliczono:	55,10	3,93	7,14

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XIV i stosując w miejsce estru fenacylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4,

otrzymany według przepisu podanego powyżej ester fenacylowy penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymuje się sól sodową penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 41,7%.

Dla wzoru: $C_{19}H_{15}O_5N_3NaCl_2 \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	45,03	3,51	8,11
obliczono:	44,72	3,55	8,23

Przykład XVI. 34,5 g (0,05 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-/3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej rozpuszcza się w 170 ml rektyfikowanego acetonu. Do tak uzyskanego roztworu wkrapla się, przy mieszaniu i w temperaturze 0–3°C 9,9 g (0,075 mola) tiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 25 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 30 minut. Po zakończeniu reakcji do roztworu dodaje się 140 ml benzenu i następnie całość przemywa się 250 ml 1 n kwasu solnego (pH=2) i następnie 250 ml wody, w podanym porządku, celem usunięcia nieprzereagowanego tiofenolanu sodowego i zasadniczej części dwumetyloformamidu. Fazę organiczną przemywa się kolejno 1 n roztworem wodnym wodorowęglanu i wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i kondensat przemywa się trzy razy eterem naftowym dla usunięcia estru tiofenylowego kwasu fenyllooctowego. Pozostałość rozpuszcza się w suchym benzenie i liofilizuje. Otrzymuje się 15,1 g estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 57,0%.

Temperatura topnienia 64–70°C.

Dla wzoru: $C_{26}H_{24}O_7N_4S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	58,09	4,48	10,51
obliczono:	58,20	4,50	10,44

15,6 g (0,028 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4 rozpuszcza się w 100 ml suchego octanu etylowego i poddaje się uwodornieniu w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem, do momentu zaniku absorpcji gazowego wodoru. Reakcja trwa około 3 godzin. Po zakończeniu reakcji roztwór poreakcyjny sączy się, przemywa dwa razy wodą. Warstwę rozpuszczalnika organicznego ekstrahuje się dwukrotnie, używając 30 ml 1 n wodnego roztworu wodorowęglanu, następnie dwa razy wodą, zużywając 60 ml wody. Ekstrakt i wodę z przemycia łączy się razem, zakwasza odpowiednią ilością 1 n kwasu solnego aż do uzyskania wartości pH=2 i ekstrahuje 40 ml octanu etylowego. Fazę octanową odbiera się, przemywa wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, a następnie łączy ją z roztworem 8,3 g soli kwasu 2-etylo-heksanowego w suchym octanie etylowym (30 ml) i zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Wydzielony produkt reakcji, odsącza się, przemywa suchym octanem etylowym i suszy. Otrzymuje się 6,7 g soli sodowej penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 53,3%.

Czystość: 97,7%.

Moc: 840 mcg/mg.

Dla wzoru: $C_{19}H_{18}O_5N_3Na \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	51,45	4,63	9,50
obliczono:	51,70	4,57	9,52

Przykład XVII. Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XVI, używając tylko w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-/3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej ester p-nitrobenzylowy penicyliny N-[3-/2'-chlorofenilo-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 50,3%.

Dla wzoru: $C_{26}H_{23}O_7N_4SCl$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	54,33	4,02	9,78	6,27
obliczono:	54,68	4,04	9,81	6,20

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XVI, używając w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4, ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymuje się sól sodową penicyliny 3-/2'-chlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 48,2%.

Dla wzoru: $C_{19}H_{17}O_5N_3NaCl \cdot HO$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	48,06	3,64	8,71
obliczono:	47,96	3,60	8,83

Przykład XVIII. Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XVI, stosując w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-/3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4/-benzylowej ester p-nitrobenzylowy penicyliny N-[3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymuje się ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 47,8%.

Dla wzoru: $C_{26}H_{22}O_7N_4SCl_2$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	52,10	7,4	9,27	10,89
obliczono:	51,51	7,66	9,25	11,71

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie XVI, używając tylko w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4, ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4, otrzymuje się sól sodową penicyliny 3-/2',6'-dwuchlorofenilo/-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 42,3%.

Dla wzoru: $C_{19}H_{16}O_5N_3NaCl_2 \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	45,06	3,51	8,18
obliczono:	44,72	3,55	8,23

Przykład XIX. 45,2 g (0,1 mola) estru fenacylowego penicyliny benzylowej rozpuszcza się w 200 ml suchego benzenu i następnie dodaje się do otrzymanego roztworu w temperaturze –7°C i przy

mieszaniu 32,4 ml (0,4 mola) suchej pirydyny. Do tej mieszaniny wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 21,8 g (0,105 mola) PCl_5 w suchym benzenie. Po zakończeniu wkrapiania przetrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze od -5 do -7°C , około 1,5 godziny dla zakończenia reakcji. Wydzielony chlorowodorek pirydyny odsąca się, a przesącz przemycia się jeden raz 1 n wodnym roztworem wodorowęglanu i jeden raz wodą, tak szybko jak to jest możliwe, aby usunąć nieprzereagowany PCl_5 jak i wytworzony POCl_3 . Roztwór benzenowy po przemyciu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, ziębiąc go przy tym w łaźni lodowej. Następnie dodaje się natychmiast 24,1 g (0,1 mola) soli sodowej kwasu 3-fenyl-5-metylo-izoksazol-4-karboksylowego-4. Roztwór reakcyjny stopniowo ogrzewa się do temperatury $30-35^\circ\text{C}$ w ciągu 4 godzin i następnie przetrzymuje się go 1 godzinę w temperaturze 45°C , dla zakończenia reakcji.

Następnie, roztwór reakcyjny przemycia się kolejno 0,5 n kwasem solnym, 1 n wodnym roztworem wodorowęglanu, nasyconym roztworem soli i wodą, tak aby usunąć nieprzereagowaną pirydynę, jak i kwas 3-fenyl-5-metylo-izoksazol-4-karboksylowy-4. Roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i następnie zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat przepuszcza się, używając benzenu jako rozpuszczalnika, przez kolumnę wypełnioną 150 g żelu krzemionkowego (f. Merck Inc.) (60–80 mesh). Zaadsorbowany produkt ekstrahuje się następnie mieszaniną rozpuszczalników: benzen/octan etylowy (20:1). Początkowe frakcje eluatu zawierające pożądany ester fenacylowy penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazol-4)-benzylowej zbiera się razem i liofilizuje.

Wydajność: 64,8%

Dla wzoru: $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{O}_7\text{N}_3\text{S}$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	65,78	4,75	6,78
obliczono:	65,93	4,90	6,59

31,9 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny N-(3-fenyl-5-metylo-izoksazol-4)-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i do tego roztworu wkrapla się w ciągu 15 minut 14,5 g (0,11 mola) tiofenolanu sodowego w 30 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i kontynuuje reakcję przez dalsze 30 minut. Po zakończeniu reakcji, roztwór łączy się ze 120 ml octanu butylowego, przemycia kolejno 250 ml 1 n kwasu solnego i 250 ml wody tak, aby usunąć nieprzereagowany tiofenolan sodowy i główną część dwumetyloformamidu. Fazę organiczną ekstrahuje się dwukrotnie przy pomocy 60 ml 1 n wodnego roztworu wodorowęglanu i dwa razy przemycia się ją 60 ml wody. Ekstrakt i wodę z przemycia łączy się razem i zakwasza do wartości $\text{pH} = 2$, dodatkiem 1 n kwasu solnego. Kwaśny roztwór ekstrahuje się dwa razy używając 120 ml octanu etylowego. Fazę octanową przemycia się wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym. Do roztworu dodaje się następnie 8,3 g soli sodowej kwasu 2-etyloheksanowego rozpuszczonego w 30 ml suchego octanu etylowego i zatęża pod zmniejszo-

nym ciśnieniem. Wydzielony produkt odsąca się, przemycia suchym octanem etylowym i suszy. Otrzymuje się 10,33 g soli sodowej penicyliny 3-fenyl-5-metylo-izoksazol-4-ylowej-4.

Wydajność: 46,8% Moc: 860 mcg/mg Czystość: około 100%

Dla wzoru: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{N}_3\text{SNa} \cdot \text{H}_2\text{O}$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	51,74	4,44	9,47
obliczono:	51,70	4,57	9,52

Przykład XX. Do roztworu 45,2 g (0,1 mola) estru fenacylowego penicyliny benzylowej w 200 ml suchego benzenu, wkrapla się w temperaturze -1°C i przy mieszaniu 32,4 ml (0,4 mola) suchej pirydyny. Do uzyskanego roztworu wkrapla się następnie, w ciągu 45 minut 21,8 g (0,105 mola) PCl_5 rozpuszczonego w 250 ml suchego benzenu. Po zakończeniu wkrapiania doprowadza się temperaturę reakcji z -7 do -5°C i w tych warunkach prowadzi się ją dalej w ciągu 3 godzin. Odsąca się, następnie wydzielony chlorowodorek pirydyny, przesącz przemycia jeden raz 1 n wodnym roztworem wodorowęglanu i 1 raz wodą, tak szybko jak to tylko jest możliwe. Przemycie prowadzi się w celu usunięcia nieprzereagowanego PCl_5 jak i wytworzonego POCl_3 . Roztwór benzenowy po tym przemyciu, suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, ziębiąc go w łaźni lodowej. Dodaje się następnie, jednorazowo 27,6 g (0,1 mola) soli potasowej kwasu 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazol-4-karboksylowego-4. Roztwór reakcyjny ogrzewa się stopniowo do temperatury $30-35^\circ\text{C}$ i przetrzymuje w tej temperaturze w ciągu 1,5 godziny i później w temperaturze 40°C w ciągu 2,5 godziny. Po zakończeniu reakcji roztwór przemycia się kolejno 0,5 n kwasem solnym, 1 n wodnym roztworem wodorowęglanu, nasyconym roztworem soli i wodą w celu usunięcia nieprzereagowanej pirydyny i kwasu 3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazol-4-karboksylowego-4. Roztwór po przemyciu suszy się następnie nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Kondensat przepuszcza się, używając benzenu jako rozpuszczalnika, przez kolumnę wypełnioną 150 g żelu krzemionkowego (60–80 mesh) i zaadsorbowaną substancję eluuje mieszaniną rozpuszczalników: benzen/octan etylowy (20:1). Pożądany ester fenacylowy penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazol-4]-benzylowej zebrany w pierwszych frakcjach eluatu liofilizuje się, uzyskując 48,6 g produktu.

Wydajność: 72,3%

Dla wzoru: $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{N}_3\text{SCl}$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	62,95	4,78	6,17
obliczono:	62,55	4,50	6,25

33,6 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny N-[3-(2'-chlorofenyl)-5-metylo-izoksazol-4]-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego octanu etylowego i do uzyskanego roztworu wkrapla się w ciągu 15 minut 14,5 g (0,11 mola) tiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 30 ml rektyfi-

kowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji, roztwór przemywa się kolejno 130 ml 1 n kwasu solnego, 130 ml wody w celu usunięcia nieprzereagowanego tiofenolanu. Fazę octanową ekstrahuje się dwukrotnie 60 ml 1 n wodnego roztworu wodorowęglanu, następnie dwa razy 60 ml wody. Ekstrakt i wodę po przemyciu łączy się razem i zakwasza 1 n kwasem solnym do wartości pH = 2. Następnie ekstrahuje się roztwór dwa razy za pomocą 100 ml octanu etylowego. Ekstrakt octanowy przemywa się wodą i dodaje do niego 8,3 g soli sodowej kwasu 2-etylo-heksanowego w 30 ml suchego octanu etylowego i zatęża w próżni. Tak wydzielony produkt odsacza się, przemywa suchym octanem etylowym i suszy w próżni. Otrzymuje się 8,94 g pożądanej soli sodowej penicyliny 3-(2'-chlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 37,60% Moc: 950 mcg/mg

Dla wzoru: $C_{19}H_{17}O_5N_3SNaCl \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	48,18	3,69	8,74
obliczono:	47,96	3,60	8,83

Przykład XXI. Prowadząc reakcję estru fenacylowego penicyliny N-(3-fenylo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej z tiofenolanem sodowym w zakresie temperatur od -5 do 0°C w ciągu 1 godziny i zachowując inne warunki reakcji te same co w przykładzie XX otrzymuje się 7,28 g soli sodowej penicyliny 3-fenylo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 33,0%; Moc: 860 mcg/mg; Czystość: 100%

Przykład XXII. 31,9 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny N-(3-fenylo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i wkrapla się do uzyskanego roztworu w ciągu 15 minut 18,3 g (0,11 mola) p-chlorotiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 30 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji, roztwór przerabia się dalej jak w przykładzie XX. Otrzymuje 8,01 g pożądanej soli sodowej penicyliny 3-fenylo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 36,30% Moc: 850 mcg/mg Czystość: 98,8%

Dla wzoru: $C_{19}H_{18}O_5N_3SNa \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	51,46	4,62	9,51
obliczono:	51,70	4,57	9,52

Przykład XXIII. Zachowując warunki reakcji opisane w przykładzie XXII i stosując tylko w miejsce dwumetyloformamidu aceton, otrzymuje się sól sodową penicyliny 3-fenylo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 31,10%.

Przykład XXIV. 33,5 g (0,05 mola) estru fenacylowego penicyliny N-[3-(2',6'-dwuchlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i wkrapla do uzyskanego roztworu przy ciągłym

mieszaniu w ciągu 15 minut i w temperaturze od -5° do 0°C. 14,5 g (0,11 mola) tiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 30 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji, roztwór reakcyjny przerabia się dalej tak jak w przykładzie XXIII. Otrzymuje się 6,7 g pożądanej soli sodowej penicyliny 3-(2',6'-dwuchlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 18,30% Moc: 910 mcg/mg

Dla wzoru: $C_{19}H_{16}O_5N_3SNaCl_2 \cdot H_2O$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	45,10	3,53	8,16
obliczono:	44,72	3,55	8,23

Przykład XXV. 35,8 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N-(3-fenylo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Do uzyskanego roztworu wkrapla się, w ciągu 15 minut i temperaturze od -5 do 0°C 14,5 g tiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 15 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję kontynuuje się w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji, następną operację prowadzi się jak w przykładzie XIV. Otrzymuje się pożądaną sól sodową penicyliny 3-fenylo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 33,0% Moc: 855 mcg/mg Czystość: 99,40%

Przykład XXVI. 37,6 g (0,05 mola) estru p-bromofenacylowego penicyliny N-[3-(2'-chlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu i do uzyskanego roztworu, przy wstrząsaniu, wkrapla się w ciągu 15 minut w temperaturze od -5 do 0°C 14,5 g (0,11 mola) tiofenolanu sodowego rozpuszczonego w 30 ml rektyfikowanego dwumetyloformamidu. Reakcję prowadzi się dalej w ciągu 1 godziny. Po zakończeniu reakcji, stosuje się dalsze postępowanie opisane w przykładzie XX. Otrzymuje się na tej drodze pożądaną sól sodową penicyliny 3-(2'-chlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilową-4.

Wydajność: 30,5% Moc: 940 mcg/mg

Przykład XXVII. 13,1 g (0,02 mola) estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-[3-(2'-chlorofenylo)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej rozpuszcza się w 100 ml suchego benzenu i następnie wkrapla się do uzyskanego roztworu, w temperaturze pokojowej, 4,84 ml (0,04 mola) cykloheksyloaminy, od czasu do czasu mieszając. Przebieg reakcji kontroluje się zwykłą metodą hydroksanową, stosując chromatografię cienkowarstwową na żelu krzemionkowym. Praktycznie reakcja jest zakończona po upływie trzech godzin. W czasie reakcji następuje odszczepienie rodnika fenyloacetylowego i jako produkt uboczny powstaje N-cykloheksylofenyloacetamid. Płyn reakcyjny przemywa się w kolejności 0,5 n kwasem solnym, wodą, tak długo aż oddzieli się nieprzereagowaną cykloheksyloaminę w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru. Roztwór poreakcyjny suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymaną oleistą substancję ad-

sorbują się na kolumnie wypełnionej 200 g żelu krzemionkowego (60–80 mesh) i stosując zwykłą technikę chromatografii kolumnowej rozwija układem benzen/octan etylowy (5 : 1). Frakcje eluatu zawierające ester p-nitrobenzylowy penicyliny 3-(2'-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolilowej-4 łączy się razem i liofilizuje. Otrzymuje się 7,5 g.

Wydajność: 66,6%

Dla wzoru: $C_{26}H_{23}O_7N_4SCl$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	54,45	4,13	9,67	6,45
obliczono:	54,69	4,06	9,81	6,21

Przykład XXVIII. Zachowując te same warunki co w przykładzie III używając w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-[3-(2'-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej uzyskany według sposobu opisanego w przykładzie II, ester metylowy penicyliny N-[3-(2'-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolilo-4]-benzylowej, otrzymuje się ester metylowy penicyliny 3-(2'-chlorofenilo)-5-metylo-izoksazolilowej-4.

Wydajność: 68,7%

Dla wzoru: $C_{26}H_{20}O_5N_3SCl$

	C, %	H, %	N, %	Cl, %
znaleziono:	53,31	4,55	9,42	8,02
obliczono:	53,39	4,48	9,34	7,88

Przykład XXIX. Zachowując te same warunki reakcji jak w przykładzie I, używając tylko w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny benzylowej ester metylowy penicyliny benzylowej, otrzymuje się ester metylowy penicyliny N-(3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej.

Wydajność: 67,1%

Dla wzoru: $C_{28}H_{27}O_6N_3S$

	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	62,88	5,11	7,79
obliczono:	63,02	5,10	7,87

Wymieniony ester metylowy penicyliny benzylowej otrzymuje się zwykłą metodą w reakcji soli potasowej penicyliny G otrzymanej metodą fermentacyjną z dwuazometanem.

Zachowując te same warunki reakcji co w przykładzie II, używając w miejsce estru p-nitrobenzylowego penicyliny N-(3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej ester metylowy penicyliny N-(3-fenilo-5-metylo-izoksazolilo-4)-benzylowej, uzyskany według sposobu podanego powyżej, otrzymuje się ester metylowy penicyliny 3-fenilo-5-metylo-izoksazolilowej-4.

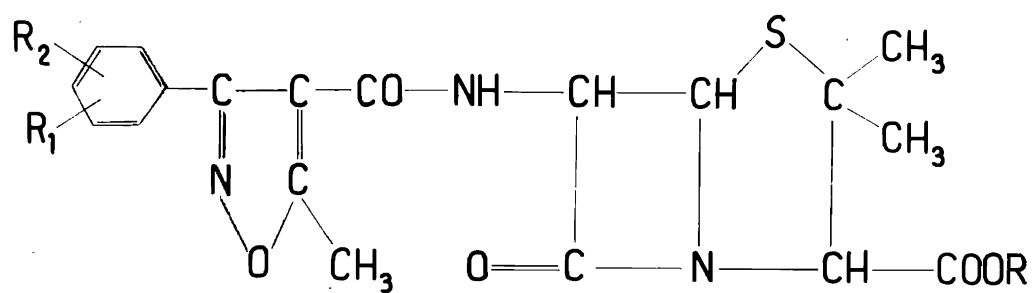
Wydajność: 74,5%

Dla wzoru: $C_{26}H_{21}O_5N_3S$

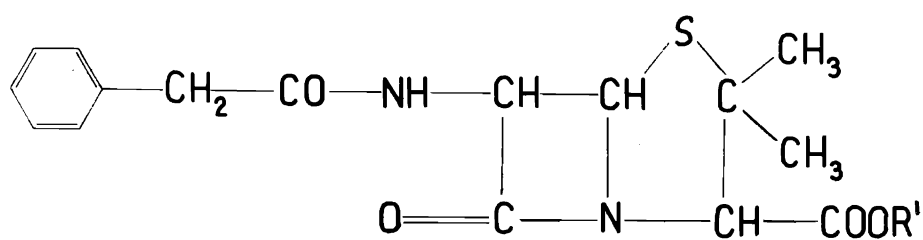
	C, %	H, %	N, %
znaleziono:	58,00	5,21	10,13
obliczono:	57,82	5,09	10,11

Zastrzeżenia patentowe

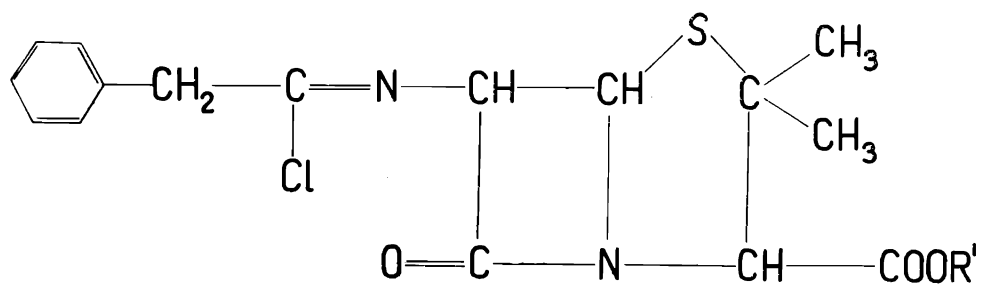
1. Sposób otrzymywania penicylin izoksazolilowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru lub chloru, **znamienny tym**, że ester penicyliny G o wzorze ogólnym 2, w którym R' oznacza grupę, taką jak nitrobenzyl, p-bromofenacyl, metyl, fenacyl, poddaje się reakcji z czynnikiem chlorującym w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, otrzymując związek posiadający ugrupowanie imidochlorku o wzorze ogólnym 3, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 3 poddaje się reakcji z solą kwasu izoksazolilowego o wzorze ogólnym 4, w którym M oznacza atom metalu, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, otrzymując ester dwuacylowy penicyliny o wzorze ogólnym 5, w którym R_1 , R_2 i R' mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany ester o wzorze 5, poddaje się defenylacetylacji w obecności organicznej aminy pierwszorzędowej lub tiofenolanu metalu alkalicznego, a grupę R' ochraniającą grupę karboksylową ewentualnie odszczepia się i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól lub ester.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako pierwszorzędową aminę organiczną stosuje się cykloalkiloaminę, zwłaszcza cykloheksyloaminę lub fenyloalkiloaminę, zwłaszcza benzyloaminę.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do defenylacetylacji estru o wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się pierwszorzędowe aminy alifatyczne
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako pierwszorzędowe aminy alifatyczne stosuje się etyloaminę, n-propyloaminę, n-butyloaminę, n-pentyloaminę, n-heksyloaminę, n-heptyloaminę, n-oktyloaminę, kapryloaminę, lauryloaminę, mirystyloaminę, palmityloaminę lub stearyloaminę.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do defenylacetylacji i deestryfikacji estru o wzorze 5, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, stosuje się dwukrotny lub większy nadmiar tiofenolanu.
6. Sposób według zastrz. 1 i 5, **znamienny tym**, że jako tiofenolan stosuje się tiofenolan sodowy, p-chlorotiofenolan sodowy, tiofenolan potasowy i p-chlorotiofenolan potasowy.



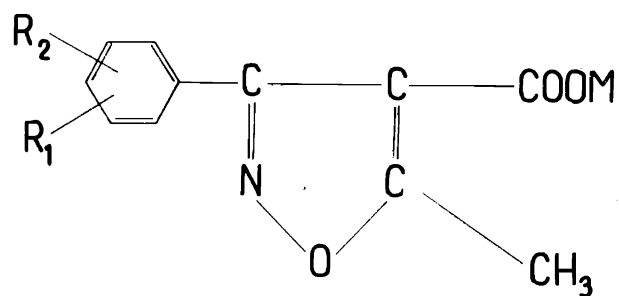
Wzór 1



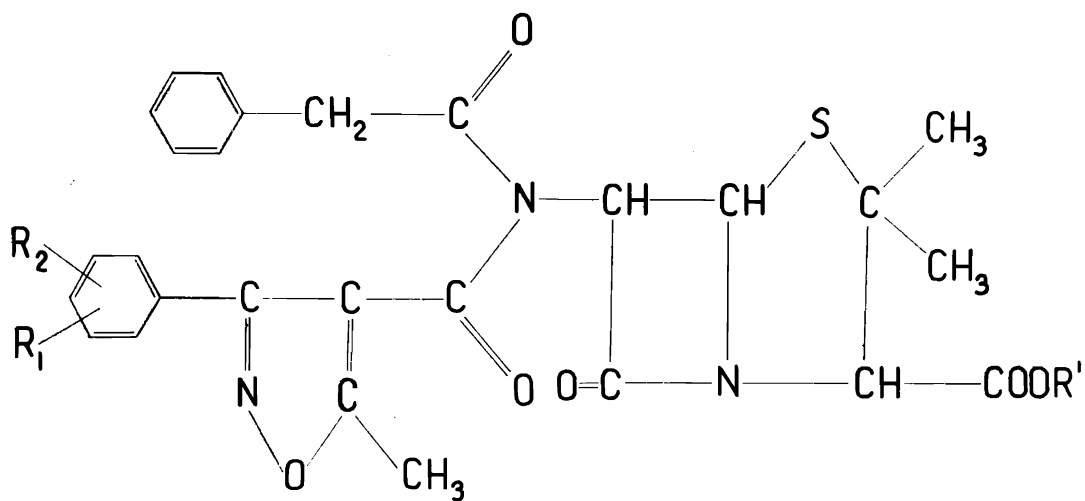
Wzór 2



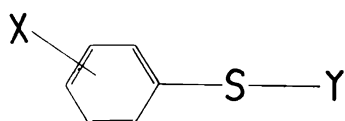
Wzór 3



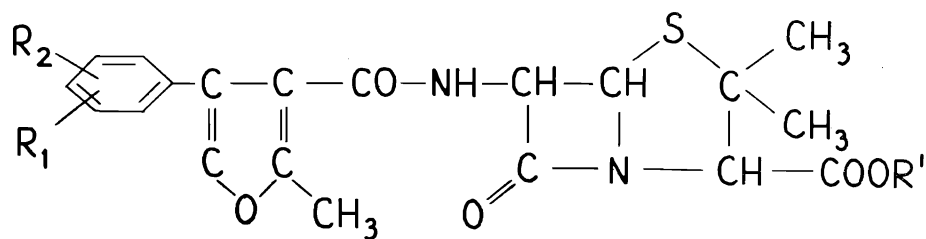
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 7



Wzór 6