



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.05.1973 (P. 162258)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.1975

Opis patentowy opublikowano: 16.05.1977

MKP C07d 99/14

Int. Cl.²
C07D 499/42

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

Sposób otrzymywania kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o wzorze 1, odznaczającego się silnym działaniem antybiotycznym wobec szeregu chorobotwórczych szczepów bakterii Gram-ujemnych, w szczególności wobec patogennych szczepów *E. coli*, *Salmonella* i *Shigella*. Związek o wzorze 1, wykazuje bardzo niską toksyczność w działaniu na organizmy ludzi i zwierząt, jest dobrze resorbowany po podaniu doustnym i pozajelitowym dając wysokie poziomy we krwi. Związek o wzorze 1, może znaleźć zastosowanie jako lek antybiotyczny dla ludzi i zwierząt do zwalczania zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania tego związku opisane w polskich zgłoszeniach patentowych Nr, Nr 145 073, 145 212 i w opisie patentowym belgijskim Nr 758 782 polegają na działaniu na łatwo odszczepialne estry kwasu 6-aminopenicylanowego takie jak benzylowy, p-nitrobenzylowy, trójchloroetylowy, piwaloilooksymetylowy, korzystnie trójmetylosililowy, reaktywną pochodną N-formylo- lub N-tioformyloheksametylenoiminy np. chlorku(N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego o wzorze 2 lub też w wyniku działania heksametylenoiminy na reaktywną pochodną wyżej wymienionych estrów kwasu N-formylo-6-aminopenicylanowego. Przygotowanie łatwo odszczepialnych estrów kwasu 6-aminope-

2

nicylanowego jest jednak procesem pracochłonnym i stosunkowo mało wydajnym.

Procesowi estryfikacji kwasu 6-aminopenicylanowego w zależności od rodzaju otrzymywanego estru zawsze towarzyszy w mniejszym lub większym stopniu proces rozkładu labilnego wiązania β -laktamowego zarówno w substracie jak i produkcie reakcji. Powstające zanieczyszczenia muszą być następnie oddzielane od końcowego estru na drodze ekstrakcji, chromatografii lub przez wydzielanie soli kompleksowych gotowych estrów w postaci związków pochodnych np. z kwasem p-toluenosulfonowym.

Opisane w literaturze sposoby otrzymywania estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego, niezależnie od sposobu prowadzenia estryfikacji (trójmetylochlorosilan, sześciometylodwusilazan) nie prowadzą do całkowitej przemiany kwasu 6-aminopenicylanowego w ester.

Ze względu na fakt, że do dalszych etapów procesu otrzymywania związku o wzorze 1, należy stosować ester kwasu 6-aminopenicylanowego całkowicie pozbawiony wolnego kwasu, nieprzereagowany kwas musi być usunięty w dodatkowym procesie filtracji lub wirowania, co z kolei ze względu na labilność estru (rozkład od śladów wilgoci) nastręcza duże trudności aparaturowe oraz obniża końcową wydajność procesu.

Ponieważ w znanych dotychczas procesach otrzymywania związku o wzorze 1, opisanych w przy-

toczonych patentach, najdroższym i najcenniejszym półproduktem jest kwas 6-aminopenicylanowy, straty związane z przygotowaniem estru w sposób istotny rzutują na podwyższenie kosztów całej syntezy związków o wzorze 1. Nieoczekiwanie stwierdzono, że wymienione tu trudności mogą być usunięte jeśli do syntezy kwasu 6-(N,N-1,6-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o wzorze 1, użyje się zamiast łatwo odszczepialnych estrów kwasu 6-aminopenicylanowego, między innymi zamiast estru trójmetryloalilowego, ester trójmetrylosililowy kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego o wzorze 3, który jak wykazano uprzednio w opisie patentowym angielskim Nr 1 201 542 w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych może łatwo ulegać reakcji acylacji pod wpływem chlorków kwasowych i może być wygodnym półproduktem do otrzymywania penicylin półsyntetycznych np. ampicyliny.

Przygotowanie estru trójmetrylosililowego kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego o wzorze 3, który jest substratem w sposobie według wynalazku jest procesem bardzo prostym i zachodzi w warunkach zapobiegających rozkładowi wiązania β -laktamowego. Do zawiesiny sproszkowanego kwasu 6-aminopenicylanowego w polarnych rozpuszczalnikach organicznych takich jak chloroform, chlorek metylenu, chlorek etylenu dodaje się w temperaturze pokojowej trójmetrylochlorosilan w ilości co najmniej 2 mole na 1 mol kwasu 6-aminopenicylanowego, a następnie aminę trzeciorzędową i miesza otrzymany roztwór 15–30 minut. W podanych warunkach następuje całkowita przemiana wyjściowego kwasu w ester trójmetrylosililowy kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-penicylanowego o wzorze 3.

Jako aminy trzeciorzędowe stosuje się korzystnie trójmetryloaminę, trójmetryloaminę, N-metylomorfolinę, N-metylopiperydynę, N-etylopiperydynę.

Właściwy proces otrzymywania kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego sposobem według wynalazku polega na działaniu na otrzymany roztwór estru trójmetrylosililowego kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego o wzorze 3 w temperaturze $-70 \div -30^\circ\text{C}$ roztworem chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego, który otrzymuje się w wyniku działania 1 mola chlorku oksalilu na 1,1 mola N-formyloheksametylenoiminy w rozpuszczalniku organicznym takim jak chloroform, chlorek metylenu lub chlorek etylenu.

Po zakończeniu reakcji roztwór zagęszcza się i suchą pozostałość ekstrahuje się eterem alifatycznym takim jak etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy. Po przesączeniu osadu chlorowodoru aminy, roztwór eterowy poddaje się ekstrakcji wodą w temperaturze około 0°C w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu do temperatury -30°C dekantuje się eter, następnie warstwę wodną ogrzewa do temperatury około 0°C i przy intensywnym mieszaniu dodaje się aceton. Zawiesinę miesza się w temperaturze $0-5^\circ\text{C}$ w ciągu 3 do 5 godzin, sączy wytrącony osad, przemywa acetonem i suszy na powietrzu. Otrzymuje się trójwodnian kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformami-

dyno)-penicylanowego. Po rekrytalizacji z mieszaniny alkoholu i wody w stosunku 5:1 a następnie z acetonu, oraz wysuszeniu nad P_2O_5 , otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci bezwodnej.

Opisany według wynalazku sposób jest metodą prostą, ekonomiczną, gwarantującą otrzymanie związku o wzorze 1 ze stosunkowo wysoką wydajnością i o bardzo wysokiej czystości.

Przykład I. a) otrzymanie estru trójmetrylosililowego kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego. 108 g (0,5 mola) wysuszonego nad P_2O_5 kwasu 6-aminopenicylanowego zawiesza się w 1200 ml wolnego od alkoholu chloroformu, następnie dodaje się 126 ml (1 mol) trójmetrylochlorosilanu i miesza 15 minut w temperaturze pokojowej. Do otrzymanej zawiesiny dodaje się jednorazowo przy intensywnym mieszaniu 140 ml trójmetryloaminy (1 mol) i miesza dalsze 15 minut. Otrzymuje się klarowny roztwór estru trójmetrylosililowego kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego.

b) Otrzymywanie chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego. 69 ml (0,55 mola) N-formyloheksametylenoiminy rozpuszcza się w 350 ml wolnego od alkoholu chloroformu, ochładza do temperatury -20°C , następnie przy intensywnym mieszaniu wkrapla się w ciągu 40 minut 42 ml (0,5 mola) chlorku oksalilu w 150 ml chloroformu i miesza przez godzinę w temperaturze -20°C .

c) Otrzymywanie kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego. Przygotowany sposobem przedstawionym w punkcie a) roztwór estru trójmetrylosililowego kwasu 6-(N-trójmetrylosililo)-aminopenicylanowego ochładza się do temperatury -70°C i przy intensywnym mieszaniu dodaje w ciągu 20 minut roztwór chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego, następnie w ciągu 40 minut wkrapla się 140 ml (1 mol) trójmetryloaminy i miesza dalszą godzinę stopniowo podnosząc temperaturę do -10°C . Mieszaninę porakcyjną zagęszcza się do sucha, pozostałość ekstrahuje 1800 ml eteru dwubutyłowego i sączy. Osad przemywa się 700 ml eteru dwubutyłowego. Przesącz ochładza się do temperatury 5°C , przy intensywnym mieszaniu dodaje 90 ml wody i miesza w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu do temperatury -30°C oddziela się warstwę eterową, a do warstwy wodnej po ogrzaniu do temperatury 0°C dodaje się przy intensywnym mieszaniu 1400 ml acetonu. Zawiesinę miesza się 3 godziny, sączy, osad przemywa 2-krotnie porcjami 100 ml acetonu i suszy na powietrzu. Otrzymuje się 110–120 g trójwodzianu kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, który następnie rekrytalizuje się z mieszaniny etanol–woda w stosunku 5:1 oraz z acetonu.

Po wysuszeniu nad P_2O_5 otrzymuje się 79–87 g bezwodnego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, o skręcalności właściwej $[\alpha]_D^{20} = 280-300^\circ$ ($c=1$, H_2O).

Analiza dla wzoru $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{SO}_3$ —

Obliczono: C 55,36%, H 7,12%, N 12,91%,
oznaczono: C 55,40%, H 7,39%, N 12,68%.

Charakterystyczne pasma widm w podczerwieni w KBr — 1760, 1680, 1605 cm^{-1} , oraz pasma w widmie NMR (100 MHz, D_2O standart DSS): 1,58s (C-2), $(\text{CH}_3)_2$; 4,28s (C-3)H, 5,58d ($J=4$) (C-5)H; 5,45d ($J=4$) (C-6)H; 8,03s (N-CH=N); 3,58m, 3,75m (CH_2 -N- CH_2); 1,4—2,0m (CH_2)_n (n=4).

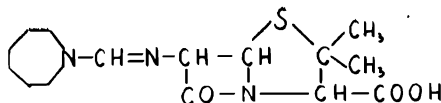
Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując do ekstrakcji zamiast eteru dwubutyłowego eter dwuizopropylowy otrzymuje się 76—82 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując do ekstrakcji zamiast eteru dwubutyłowego eter dwuetylowy otrzymuje się 78—86 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego.

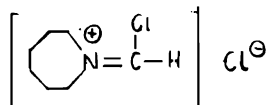
Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując zamiast trójetyloaminy N-etylopiperydynę otrzymuje się 78—83 g kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego.

Zastrzeżenia patentowe

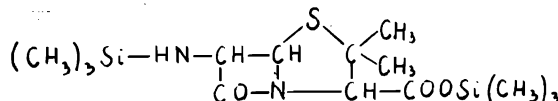
1. Sposób otrzymywania kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że ester trójmetylosililowy kwasu 6-(N-trójmetylosililo)-aminopenicylanowego o wzorze 3, poddaje się kondensacji z roztworem chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego o wzorze 2, w rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze $-70 \div -30^\circ\text{C}$, w obecności aminy trzeciorzędowej, następnie po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość ekstrahuje się eterem, z ekstraktu eterowego wymywa się produkt dodatkiem wody, do warstwy wodnej dodaje się acetonu i wytrącony osad sący, przemywa i suszy.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalniki organiczne stosuje się chloroform, chlorek metylenu, chlorek etylenu.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako etery stosuje się etery alifatyczne takie jak etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako trzeciorzędowe aminy stosuje się trójmetyloaminę, trójetyloaminę, N-metylomorfolinę, N-metylopiperydynę, N-etylopiperydynę.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej (Warszawa)