



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.07.72 (P. 156567)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.02.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1977

MKP C07d 99/16

Int.Cl.² C97D 499/44

Twórcy wynalazku: Łucja Nakonieczna, Maria Dzieduszycka, Grażyna Karolczak, Edward Borowski, Wojciech Gruszecki, Emil Taszner

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania penicylin półsyntetycznych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania penicylin półsyntetycznych.

Jeden z dotychczas znanych sposobów otrzymywania penicylin półsyntetycznych polega na acylowaniu kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli estrami aktywnymi, takimi, jak cyjanometylowe lub 3-pirydylowe, w obecności katalizatora, jak pirazolu, kwasu octowego lub imidazolu i w czasie od 6 do 24 godzin, w środowisku rozpuszczalnika organicznego.

Niedogodnością opisanego sposobu jest stosunkowo mała aktywność tych estrów w reakcji aminolizy. Często reakcji acylowania nie można w ogóle przeprowadzić przy pomocy opisanego sposobu, a zwłaszcza nie można otrzymać penicylin półsyntetycznych z odpowiednich, znanych estrów aktywnych kwasów organicznych o dużej zawadzie przestrzennej, jak kloksacyliny.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu otrzymywania penicylin półsyntetycznych, który nie będzie posiadał opisanych wyżej niedogodności.

Sposobem według wynalazku kwas 6-aminopenicylanowy lub jego sole, jak sól z trójetyloaminą poddaje się reakcji z estrami kwasów karboksylowych z N-hydroksymidem kwasu chinolinowego, korzystnie w obecności katalizatora w postaci 2-hydroksypirydyny, a następnie wyodrębnia się produkt reakcji i ewentualnie przeprowadza w sól, korzystnie sodową.

2

Jako kwasy karboksylowe stosuje się takie kwasy, jak fenoksy- i fenylloctowy, α -fenoksypropionowy, α -fenoksymasłowy, α -fenoksyfenylloctowy, N-podstawiane pochodne kwasu α -amino-fenylloctowego, monoestry kwasu chinoksalindwukarboksylowego, a zwłaszcza pochodne kwasu fenylmalonowego, w którym jedna grupa karboksylowa jest wolna, druga zaś wolna w postaci estru względnie prostego lub podstawionego amidu, jak też inne kwasy organiczne, zwłaszcza kwasy sterycznie przeszkodzone, jak kwas 3-fenyl-5-metylo-4-izoksazolo-karboksylowy i jego pochodne. Reakcję można prowadzić również bez katalizatora, lecz w takim przypadku uzyskuje się nieco niższe wydajności końcowego produktu.

2 mM estru N-hydroksymidochinolilowego odpowiedniego kwasu organicznego rozpuszcza się w 2 ml suchego, świeżo destylowanego chlorku metylenu. Następnie dodaje się 1 mM kwasu 6-aminopenicylanowego, 3,5 mM trójetyloaminy oraz 1,2 mM 2-hydroksypirydyny. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez okres 3 godzin w temperaturze 32°C, po czym oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Z kolei pozostałość rozcieńcza się wodą i ekstrahuje kilka razy octanem etylu. Warstwę wodną schłodzoną do temperatury 0°C zakwasza się nad eterem 1 n kwasem solnym do pH=2. Ekstrakty eterowe po przemyciu wodą suszy się bezwodnym

siarczanem magnezowym i odparuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Sole sodowe odpowiednich półsyntetycznych penicylin otrzymuje się po rozpuszczeniu otrzymanych substancji w acetonie, doprowadzeniu roztworów 1 n kwaśnym węglanem sodowym do pH = 7,5 i odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zalety sposobu według wynalazku polegają na tym, że stosowane estry są substancjami trwałymi, krystalicznymi, dającymi się łatwo oczyścić. O ich estrowym charakterze świadczy odporność na wymywanie wodnymi roztworami kwasów i zasad.

W reakcji aminolizy estry te są bardzo aktywne i z kwasem 6-aminopenicylanowym reagują łatwo w temperaturze pokojowej i w krótkim czasie. Estry te acylują kwas 6-aminopenicylanowy nawet w przypadku silnie przeszkodzonych sterycznie kwasów karboksylowych, co pozwala na otrzymanie kloksacyliny i estrów karbenicyliny.

Z tych ostatnich prostym sposobem można otrzymać karbenicylinę o dużej czystości i z dobrą wydajnością.

Sposób według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady:

Przykład I.

0,8 mM (224 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu fenyllooctowego rozpuszcza się w 0,8 ml chlorku metylenu i dodaje 0,4 mM (86 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 1,2 mM (0,167 ml) trójetyloaminy oraz 0,5 mM (48 mg) 2-hydroksypirydyny. Otrzymano 110 mg penicyliny G w postaci kwasu (82% wydajności), w której oznaczono jodometrycznie 70% β -laktamu. Widmo w podczerwieni jest identyczne ze wzorcem.

Przykład II

0,4 mM (125 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu α -fenoksy-DL-propionowego rozpuszcza się w 0,4 ml chlorku metylenu i dodaje 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 9,6 mM (0,084 ml) trójetyloaminy oraz 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Dalej postępuje się tak, jak w przykładzie I. Otrzymuje się fenetycylinę z wydajnością 80%.

Przykład III

0,4 mM (125 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu α -fenoksy-DL-propionowego rozpuszcza się w 0,4 ml chlorku metylenu i dodaje 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,6 mM (0,084 ml) trójetyloaminy. Dalej postępuje się jak w przykładzie I. Otrzymano fenetycylinę z wydajnością 60%.

Przykład IV

0,4 mM (130,5 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu α -fenoksy-DL-masłowego rozpuszcza się w 0,4 ml chlorku metylenu i dodaje 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 0,6 mM (0,084 ml) trójetyloaminy oraz 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Dalej postępuje się jak w przykładzie I. Otrzymano propicylinę z wydajnością 85%.

Przykład V

0,4 mM (146,5 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu α -fenoksy-DL-fenyllooctowego rozpuszcza się w 0,5 ml chlorku metylenu i dodaje

0,2 mM (0,084 ml) trójetyloaminy oraz 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Dalej postępuje się jak w przykładzie I. Otrzymano fenbenicylinę z wydajnością 75%.

5 Przykład VI

0,4 mM (154 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu 3-/0-chlorofenilo-/5-metylo-4 izoksazolokarboksylowego rozpuszcza się w 0,3 ml suchego acetonu i dodaje 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Następnie dodaje się uprzednio rozpuszczone 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego w 0,1 ml suchego acetonu i 0,8 mM (0,111 ml) trójetyloaminy. Reakcję prowadzi się 4 godziny w temperaturze 28°C i 16 godzin w temperaturze 18°C. Po tym czasie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i przerabia dalej, jak opisano w przykładzie I.

Otrzymano 78 mg kloksacyliny w postaci kwasu z 90% wydajnością, w której oznaczono jodometrycznie 73% β -laktamu. W widmie w podczerwieni występują pasma identyczne ze wzorcem handlowym.

Przykład VII

0,4 mM (140 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu 3-fenilo-5-metylo-4-izoksazolokarboksylowego rozpuszcza się w 0,3 ml suchego acetonu i dodaje 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Następnie dodaje się uprzednio rozpuszczone 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego w 0,1 ml suchego acetonu i 0,8 mM (0,111 ml) trójetyloaminy. Reakcję prowadzi się 4 godziny w temperaturze 28°C i 16 godzin w temperaturze 18°C. Po tym czasie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i przerabia dalej, jak opisano w przykładzie I. Otrzymuje się oksacylinę z wydajnością 85%.

Przykład VIII

0,4 mM (168 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu 3-/2,6-dwuchlorofenilo-/5-metylo-4 izoksazolokarboksylowego rozpuszcza się w 0,3 ml suchego acetonu i dodaje 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Następnie dodaje się uprzednio rozpuszczone 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego w 0,1 ml suchego acetonu i 0,8 mM (0,111 ml) trójetyloaminy. Reakcję prowadzi się 4 godziny w temperaturze 28°C i 16 godzin w temperaturze 18°C. Po tym czasie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i przerabia dalej, jak opisano w przykładzie I. Otrzymano dikloksacylinę z wydajnością 80%.

Przykład IX

0,4 mM (159 mg) estru N-hydroksyimidochoinilowego kwasu D-/tert. butyloksykarbonylo- α -aminofenyllooctowego rozpuszcza się w 0,4 ml chlorku metylenu i dodaje 0,2 mM (43 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 0,8 mM (0,111 ml) trójetyloaminy oraz 0,25 mM (24 mg) 2-hydroksypirydyny. Dalej postępuje się jak w przykładzie I.

Otrzymano 81 mg (90% wydajności) ampicyliny o funkcji aminowanej zablokowanej resztą tert. butyloksykarbonylową, w której oznaczono jodometrycznie 70% β -laktamu. Widmo otrzymanej substancji w podczerwieni jest identyczne ze wzorcem otrzymanym inną metodą.

Przykład X

0,8 mM (322 mg) estru N-hydroksyimidochinolilowego monoestru fenyłowego kwasu fenyłomalonowego rozpuszcza się w 0,8 ml chlorku metylenu i dodaje 0,4 mM (86 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 1,2 mM (0,167 ml) trójetyloaminy oraz 0,5 mM (48 mg) 2-hydroksypirydyny. Dalej postępuje się jak w przykładzie I.

Otrzymano 114 mg (63% wydajności) α -feno-ksykarbonylo/-benzylopenicyliny w postaci kwasowej, w której oznaczono jodometrycznie 77% β -laktamu. W widmie w podczerwieni występują następujące pasma: 1785, 1730, 1690 cm^{-1} .

Przykład XI

1 mM (454 mg) estru benzylo-N-hydroksyimidochinolilowego kwasu chinoksalinodwukarboksylowego rozpuszcza się w 1,5 ml chlorku metylenu i dodaje 0,5 mM (108 mg) kwasu 6-aminopenicylanowego, 1,5 mM (0,21 ml) trójetyloaminy i 0,625 mM (58 mg) 2-hydroksypirydyny. Reakcję z silnym mieszanym prowadzi się 3 godziny w temperaturze 30°C. Dalej postępuje się jak w przykładzie I.

Otrzymano 250 mg (100% wydajności) estru benzyłowego kwinacyliny w postaci kwasu, w której

jodometrycznie oznaczono 61% β -laktamu. W widmie w podczerwieni występują następujące pasma: 1790, 1750, 1700 cm^{-1} .

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania penicylin półsyntetycznych przez acylowanie kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli estrami aktywnymi, korzystnie w obecności katalizatora, **znamienny tym**, że acylowanie prowadzi się za pomocą estrów kwasów karboksylowych z N-hydroksyimidem chinolilowym, korzystnie w obecności katalizatora w postaci 2-hydroksypirydyny, a następnie wyodrębnia się produkt reakcji i ewentualnie przeprowadza w sól, korzystnie sodową.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwasy karboksylowe stosuje się zwłaszcza pochodne kwasu fenyłomalonowego, w którym jedna grupa karboksylowa jest wolna, druga zaś wolna lub w postaci estru względnie prostego lub podstawionego amidu oraz inne kwasy organiczne, zwłaszcza kwasy sterycznie przeszkodzone, jak kwas 3-fenyl-5-metylo-4-izoksazolokarboksylowy i jego pochodne.