



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.04.1971 (P. 147548)

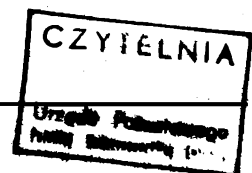
Pierwszeństwo: 16.04.1970 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 22.02.1977

MKP C07d 99/16

Int. Cl.²
C07D 499/44



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer-és Vegyészeti Termékek Gyára RT Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 6-amino-penicylanowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 6-amino-penicylanowego. Znana α -karboksy-benzylopenicylina (dalej zwana Carbenicillin) jest czynna w stosunku do pewnych bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich (Lancet, strona 1289, (1967).

Znany jest szereg sposobów wytwarzania tego związku np. z belgijskiego opisu patentowego nr 646.991 i opisu patentowego RFN nr 1.295.558.

Według jednego z powyższych sposobów poddaje się reakcji chlorek kwasowy półestru benzylowego kwasu fenylo-malonowego w środowisku wodnym z solą sodową kwasu 6-amino-penicylanowego (dalej nazywanego 6-APS). Grupę benzylową, służącą jako grupa ochronna, usuwa się za pomocą uwodornienia, z wytworzonej soli sodowej α -(benzylloksykarbonylo)-benzylpenicyliny.

Według innego sposobu poddaje się reakcji dwuchlorek kwasowy kwasu fenylo-malonowego z solą sodową 6-APS w środowisku wodnym i hydrolizuje tak wytworzony chlorek kwasowy. Według jeszcze innego sposobu (opis patentowy Republiki Południowej Afryki nr 67 06-472) poddaje się reakcji chlorek kwasowy półestru kwasu fenylo-malonowego i trójkloroetanolu w środowisku wodnym z solą sodową 6-APS, po czym odszczepia się grupę ochronną w słabo alkalicznym środowisku. Otrzymuje się sól dwusodową karbenicyliny.

2

W wyżej cytowanych opisach patentowych nie podano danych, dotyczących jakości i wydajności produktów pośrednich i końcowych.

Zawartość substancji czynnej oznacza się zwykle chromatograficznie lub za pomocą miareczkowania hydroksyloaminą. Przy stosowaniu środowiska wodnego potrzebne są duże objętości, a przy przejściu do fazy organicznej stosowano jedynie eter. Przy wyodrębnianiu karbenicyliny z fazy organicznej stosowano wodny roztwór węglanu sodowego a podczas odparowywania wodnego roztworu karbenicylina ulega rozkładowi. Oczyszczanie karbenicyliny z zanieczyszczeń jak kwas fenylooctowy, kwas fenylo-malonowy, następuje z trudnością, ponieważ sole sodowe tych związków wytrącają się podczas odparowywania wodnego roztworu razem z karbenicyliną.

Znany jest również sposób wytwarzania pochodnych penicyliny, w którym jako produkty wyjściowe stosuje się ester siliłowy 6-APS (na przykład opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3.249.622). Nie znany jednak jest sposób, wychodzący z estru siliłowego 6-APS, w którym grupa acylująca 6-APS zawierałaby grupę dwukarboksylową.

Stwierdzono, że pochodne penicyliny o wzorze ogólnym 1 oraz ich sole można wytwarzać poddając reakcji ester trójkilosiliłowy 6-APS o wzorze ogólnym 2 z dwuhalogenkiem kwasowym kwa-

su malonowego o wzorze ogólnym 3, po czym tak wytworzony produkt o wzorze ogólnym 4, hydrolizuje się i otrzymany produkt, ewentualnie uwalnia z jego soli lub przeprowadza w sól. W powyższych wzorach R oznacza ewentualnie podstawioną grupę aromatyczną lub heterocykliczną, R¹ oznacza grupę alkilową, a X oznacza atom chlorowca.

Określenie „grupa arylowa” oznacza jedno- lub dwupierścieniową grupę, na przykład fenyłową lub naftylową. Określenie „grupa heterocykliczna” oznacza rodnik jedno- lub dwupierścieniowy, zawierający przynajmniej jeden heteroatom (atom azotu, tlenu lub siarki). Grupy heterocykliczne mogą być następujące: furylowa, tienylowa, pirydylowa, pirazynylowa, pirolilowa, piperazynylowa, morfolinylowa, chinolilowa, izochinolilowa itp. Grupy aryłowe i heterocykliczne ewentualnie mogą być podstawione.

Podstawnikami są następujące grupy: atom chlorowca, na przykład atom chloru lub bromu, grupa alkilowa, na przykład metylowa lub etylowa, grupa alkoksylowa, na przykład metoksyłowa lub etoksyłowa, grupa nitrowa, aminowa, alkilotioliowa, alkiloaminowa, dwualkiloaminowa lub hydroksylowa.

Sposobem według wynalazku ester trójalkilosilowy 6-APS wytwarza się w rozpuszczalniku, nie zawierającym grupy hydroksylowej, takim jak chlorek metylenu, dwuchloroetan, chloroform, tetrahydrofuran, w obecności mocnej zasady, takiej jak N, N-dwumetyloanilina lub pirydyna za pomocą reakcji 6-APS z trójalkilochlorosilanem.

Korzystne jest poddanie reakcji związków o wzorze ogólnym 2, w którym R¹ posiada wyżej podane znaczenie, po wyodrębnieniu z mieszaniny reakcyjnej lub bez wyodrębnienia, w dwuchlorometanie w obecności słabej zasady jako środka wiążącego kwas, ze związkami o wzorze ogólnym 3, w którym R i X posiadają wyżej podane znaczenie.

Jako produkt wyjściowy stosuje się korzystnie ester trójmetylowy 6-APS, który w obecności słabej zasady poddaje się reakcji z dwuchlorkiem kwasowym kwasu malonowego o wzorze 3. Tak wytworzone związki o wzorze ogólnym 4, w którym R, R¹ i X posiadają wyżej podane znaczenie, są nowe.

Związki o wzorze 4, rozszczepia się w obecności wody i ewentualnie zasady takiej, jak wodorotlenek metalu alkalicznego, na przykład wodorotlenek sodowy, węglan metalu alkalicznego lub amoniak. Jeżeli hydrolizę prowadzi się w słabo alkalicznym roztworze, wtedy uwalnia się związki o wzorze 1 za pomocą kwasu i wytrząsa z octanem etylu. Wolne kwasy dwukarboksylowe ewentualnie zawieszają się w niemieszkających się z wodą rozpuszczalnikach, na przykład w chlorku metylenu. Sole dwusodowe związków o wzorze 1 wydzielają się za pomocą soli sodowej kwasu dwuetylooctowego.

Zaletą tego sposobu jest wytwarzanie produktu z dobrą wydajnością i o wysokiej czystości.

Sposób według wynalazku dzięki wysokim wydajnościom i dogodnym korzystnym pod względem ekonomicznym produktom wyjściowym jest łatwy do prowadzenia w skali przemysłowej.

Niżej podany przykład wytwarzania karbenicyliny wyjaśnia bliżej sposób według wynalazku.

Przykład. 6,51 g (0,03 mola) 6-APS zawieszają się w 65 ml chlorku metylenu, umieszczonych w czterosztykowej kolbie, zaopatrzonej w mieszało, termometr, wkraplacz, chłodnicę zwrotną, rurkę z chlorkiem wapnia i doprowadzenie dla azotu, po czym dodaje się 8,4 ml = 6 g (0,06 mola) trójetyloaminy i wytworzoną mieszaninę miesza w strumieniu azotu w temperaturze otoczenia przez 60 minut, do rozpuszczenia 6-APS. Mieszaninę reakcyjną oziębia się do temperatury -10°C i dodaje roztwór 6,5 g (0,06 mola) trójmetylosilanu w 25 ml chlorku metylenu lub też roztwór 4,02 g (0,03 mola) N, N-dwumetyloaniliny w 15 ml chlorku metylenu. Mieszaninę ogrzewa się w strumieniu azotu do temperatury 40°C, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 60 minut, oziębia i następnie dodaje roztwór 6,5 g (0,03 mola) dwuchlorku kwasu fenylo-malonowego w 60 ml chlorku metylenu w temperaturze od -20°C do -25°C. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się przez 30 minut w temperaturze -20°C do -25°C, rozkłada następnie przez dodanie 150 ml N wodorotlenku sodowego w temperaturze od -10°C do -15°C, silnie mieszając, i przez następnych 30 minut w temperaturze 0—5°C miesza dalej przy wartości pH 7—8. Obydwie fazy rozdziela się, a warstwę wodną przemyciwa dwukrotnie po 50 ml chlorku metylenu. Warstwę wodną, zawierającą sól dwusodową karbenicyliny pokrywa się 200 ml octanu etylu, oziębia do temperatury od 0°—5°C i zakwasza N kwasem solnym do wartości pH=2. Rozdziela się obie fazy, warstwę wodną wytrząsa dwukrotnie z 50 ml za każdym razem octanu etylu. Roztwory w octanie etylu łączy się i po osuszeniu odparowuje w temperaturze 20°C. Pozostałość zawierającą kwas karbenicylinowy zawieszają się w 100 ml chlorku metylenu i następnie dodaje w temperaturze 0°C 8,4 ml trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2 godziny w temperaturze 0°C, dodaje do opalizującego roztworu siarczan magnezowy i sączy. Do klarownego roztworu dodaje się 40% roztwór soli sodowej kwasu dwuetylooctowego w izopropanolu. Mieszaninę pozostawia się przez 12 godzin w chłodni, po czym odsąca się wydzielone białe bezpostaciowe kryształy i przemyciwa je acetonem. Tak wytworzony produkt charakteryzuje się temperaturą topnienia 217°—220°C. Widmo w podczerwieni wykazuje pasma charakterystyczne dla karbenicyliny. Zgodnie z oznaczeniem chromatograficznym i miareczkowaniem potencjometrycznym, czystość produktu wynosi 90%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza ewentualnie podstawioną grupę aromatyczną lub heterocykliczną, oraz ich soli, **znamienny tym**, że ester trójalkilosilowy kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 2 w którym R¹ oznacza grupę alkilową poddaje się reakcji z dwuhalogenkiem kwasu malonowego o

5

wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, a R ma wyżej podane znaczenie, wytworzony związek o wzorze ogólnym 4, w którym R, R¹ i X mają wyżej podane znaczenia, hydrolizuje i otrzymany produkt ewentualnie uwalnia z jego soli lub też w sól przeprowadza.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie w obecności słabej zasady.

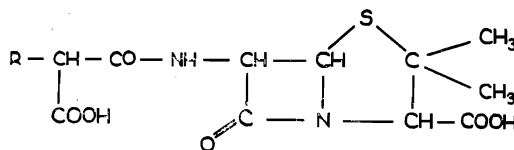
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ester trójmetylowy kwasu 6-aminopenicylanowego

6

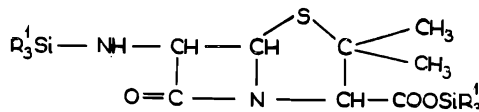
poddaje się reakcji z dwuchlorkiem kwasu malonowego o wzorze 3, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie w obecności słabej zasady.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związki o wzorze 4 w którym R, R¹ i X posiadają powyżej podane znaczenie, rozkłada się wodą i przeprowadza hydrolizę, ewentualnie w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego, węglan metalu alkalicznego lub amoniak.

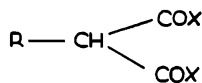
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wolne kwasy dwukarboksylowe o wzorze ogólnym 1, w którym R posiada wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w ich sole dwusodowe w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, za pomocą soli sodowej kwasu dwuetylooctowego.



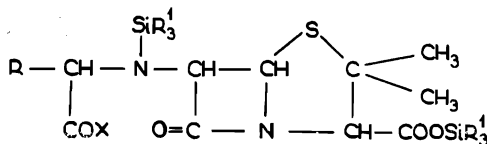
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4