



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.VI.1969 (P 134 359)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.V.1972

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 99/16

UKD .

Współtwórcy wynalazku: Wojciech Sobiczewski, Maciej Domaradzki

Właściciel patentu: Instytut Antybiotyków, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

1

Wynalazek dotyczy sposobu otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza o-hydroksyfenyl, β -pirydyl lub γ -pirydyl.

Znane są antybiotyki, pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego zawierające między innymi łańcuch boczny w postaci kwasów: α -N-hydroksymetyloaminofenylooctowego lub α -guanidynofenylooctowego złączonych z kwasem 6-aminopenicylanowym wiązaniem peptydowym. Związki te wykazują stabilność w środowisku kwaśnym oraz działanie na szczepy penicylinooporne.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe antybiotyki, stanowiące pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego, zawierające w cząsteczce łańcuchy boczne w postaci reszt kwasów: D(-) α -N-salicyloiloamidometyloaminofenylooctowego, D(-) α -N-nikotynoiloamidometyloaminofenylooctowego i D(-) α -N-izonikotynoiloamidometyloaminofenylooctowego. Związki te poza stabilnością w środowisku kwaśnym wykazują aktywność w stosunku do szczepów penicylinoopornych oraz charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością w wodzie, co ułatwia ich ewentualne stosowanie w różnych formach farmaceutycznych. Nowe pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego zawierają w cząsteczkach reszty takich związków jak kwas salicylowy, który jest składnikiem wielu farmaceutyków, kwas nikotynowy, którego amid jest witaminą PP oraz kwas izonikotynowy, którego pochodna w postaci hydrazidu jest

2

znany lekiem przeciwko gruźlicy pod nazwą „Rimifon” lub „Izoniazid”.

Sposób według wynalazku polega na tym, że stechiometryczną ilość D(-) α -aminobenzylpenicyliny rozpuszcza się w metanolu z dodaniem niewielkiej ilości wody, dodaje stechiometryczną ilość formaldehydu, a następnie wprowadza się do roztworu przy mieszaniu odpowiednią stechiometrycznie ilość amidu kwasu salicylowego, amidu kwasu nikotynowego lub amidu kwasu izonikotynowego, przy czym reakcje prowadzi się w temperaturze 0°—70°, korzystnie 10°—20°. Po mieszanii trwającym 30—40 minut mieszaninę reakcyjną zagęszcza się na obrotowej wyparce próżniowej do chwili otrzymania galaretowatego osadu, który po odsączeniu, rozpuszczeniu w niewielkiej ilości wody i ponownym przesączeniu odparowuje się na obrotowej wyparce próżniowej do 1/3 objętości w celu usunięcia resztek metanolu, a następnie klarowną pozostałość poddaje się procesowi liofilizacji. D(-) α -aminobenzylpenicylinę stosuje się w postaci wolnego kwasu, soli zasad organicznych, metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. Gotowe produkty w postaci białego, rozpuszczalnego w wodzie proszku uzyskuje się z całkowitą wydajnością rzędu 70—80%. Aktywność biologiczna otrzymanych pochodnych oznaczona wobec szczepu testowego *Bacillus subtilis* ATCC 6633 w porównaniu ze standardem ampicyliny o mocy 785 μ g/mg wynosiła od 510 μ g/mg do 585 μ g/mg. Sposób według

wynalazku w szczególności wyjaśniają następujące przykłady:

Przykład I. Kwas 6[D(-)α-(salicyloiloamido-N'-metyloamino)-α-(fenylo)-acetamido]-penicylanowy.

Do roztworu 0,699 g (2mmole) D(-)α-aminobenzylpenicyliny w 260 ml metanolu i 2 ml wody dodano mieszając 0,17 ml (2,2 mmola) 39% metanolowego roztworu formaldehydu, po czym do mieszaniny reakcyjnej wprowadzono 0,274 g (2 mmole) amidu kwasu salicylowego. Po mieszanii w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut roztwór przesączono, a przesącz odparowano na obrotowej wyparce próżniowej do chwili otrzymania galaretowatego osadu. Osad ten rozpuszczono w 40 ml wody, przesączono, a następnie zagęszczono do 1/2 objętości w celu usunięcia resztek metanolu. Po ponownym przesączeniu klarowny roztwór wodny poddano procesowi liofilizacji. Otrzymano 0,7 g kwasu 6[D(-)α-(salicyloiloamido-N'-metyloamino)-α-(fenylo)-acetamido]-penicylanowego, co stanowi 70,0% wydajności teoretycznej.

Oznaczenie azotu całkowitego:

obliczono: 11,24%

oznaczono: 11,20%

Przykład II. Kwas 6[D(-)α-(nikotynoiloamido-N'-metyloamino)-α-(fenylo)-acetamido]-penicylanowy

D(-)α-aminobenzylpenicylinę w ilości 1,398 g (4 mmole) rozpuszczano w 500 ml metanolu i 2 ml wody, po czym mieszało i do roztworu dodano 0,34 ml (4,4 mmola) 39% metanolowego roztworu formaldehydu. Po dalszym mieszanii trwającym 15 minut dodano następnie 0,488 g (4 mmole) ami-

du kwasu nikotynowego, po czym mieszanie kontynuowano w ciągu 40 minut. Roztwór przesączono i odparowano rozpuszczalnik na obrotowej wyparce próżniowej do chwili uzyskania suchego osadu. Osad rozpuszczono w 30 ml wody, przesączono, zagęszczono na obrotowej wyparce próżniowej do objętości 17 ml, po czym klarowny roztwór poddano procesowi liofilizacji. Otrzymano kwas 6[D(-)α-(nikotynoiloamido-N'-metyloamino)-α-(fenylo)-acetamido]-penicylanowy w ilości 1,4 g, co stanowi 72,3% wydajności teoretycznej.

Oznaczenie azotu całkowitego:

obliczono: 14,48%

oznaczono: 14,50%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza o-hydroksyfenyl, β-pirydyd lub γ-pirydyd **znamienny tym**, że na D(-)α-aminobenzylpenicylinę działa się stechiometryczną ilością amidu kwasu salicylowego lub amidu kwasu nikotynowego lub amidu kwasu izonikotynowego przy stechiometrycznej ilości formaldehydu, przy czym reakcje prowadzi się w środowisku alkoholowym lub wodnoalkoholowym, korzystnie metanolowym, w temperaturze 0°—70°, korzystnie 10°—20°.

2. Sposób według zastrz. 1 **znamienny tym**, że D(-)α-aminobenzylpenicylinę stosuje się w postaci wolnego kwasu, soli zasad organicznych, metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

