

BIBLIOTEKA
2
Urząd Patentowy
Polska Rzeczpospolita Ludowa

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

58450

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.V.1967 (P 120 660)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 30.X.1969

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d 99/16

UKD

Współtwórcy wynalazku: Edward Żukowski, Zygmunt Eckstein
Jan Pleniewicz

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

Sposób otrzymywania nowych półsyntetycznych penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych półsyntetycznych penicylin o wzorze 1, w którym X i Y, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, chloru, bromu, jodu, fluoru, grupę alkilową, alkoksylową, aminową lub nitrową, a M oznacza atom wodoru, sodu lub potasu.

Penicyliny półsyntetyczne pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego (kwasu 6-AP) otrzymuje się na drodze acylowania grupy aminowej tego kwasu resztami kwasów arylo-, alkilo-, aralkilo- lub heterocyklokarboksylowych.

Właściwości fizyko-chemiczne i działanie terapeutyczne tych związków są zależne od budowy czynnika acylującego.

Jest rzeczą ogólnie znaną, że wszystkie penicyliny pochodne kwasów fenoksykarboksylowych są odporne na działanie niskiego pH środowiska.

Inną grupę penicylin półsyntetycznych stanowią związki otrzymane przez kondensację kwasu 6-AP z chlorkami kwasów 3-arylo-5-alkiloizoksazolo-4-karboksylowych. Substancje te są odporne na działanie kwaśnego pH środowiska oraz penicylinazy. Jak dotąd, trzy tego typu związki są stosowane w lecznictwie.

Według wynalazku otrzymuje się nowe pochodne kwasu 6-AP zacylowane resztą kwasu 5-metylo-3-benzhydrylo-izoksazolo-4-karboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie.

2

Sposobem według wynalazku, nowe penicyliny o wzorze 1 otrzymuje się przez kondensację chlorocobezwodników, bezwodników lub bezwodników mieszanych z alkilomrówczanami kwasu 5-metylo-3-benzhydrylo-izoksazolo-4-karboksylowego o wzorze 2 z kwasem 6-aminopenicylanowym lub z jego solą z metalami alkalicznymi lub trójetloaminą w środowisku wodno-organicznym. W przypadku zastosowania soli kwasu 6-aminopenicylanowego wartość pH środowiska na początku reakcji wynosi około 8, a podczas reakcji obniża się do wartości około 3, czyli naturalnego pH wolnego kwasu penicyliny.

Reakcję korzystnie prowadzi się w mieszaninie wody i polarnego rozpuszczalnika organicznego jak aceton, metyloizobutyloketon w temperaturze -10 — +30°. Otrzymany związek po odfiltrowaniu i przemyciu zimną destylowaną wodą, suszy się w temperaturze 40—50° pod ciśnieniem 20 mm Hg.

W wyniku reakcji otrzymuje się surowy wolny kwas penicyliny, który oczyszcza się lub przeprowadza w sól sodową lub potasową penicyliny przez reakcję z 2-etylokapronianem sodowym lub potasowym.

Związki o wzorze 2 oraz ich pochodne stosowane jako substancje wyjściowe otrzymuje się według znanych sposobów np. przez kondensację chlorków dwufenyloacetohydroksanowych z sodoacetylooctanem alkilowym, hydrolizę powstałego

estru i reakcję wolnego kwasu z chlorkiem tionylu lub chloromrówczanem alkilowym.

Procesy te przedstawia podany na rysunku schemat, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1 są aktywne biologicznie w stosunku do *Bacillus subtilis*, *Streptococcus aureus*, *Escherichia coli* oraz *Sarcina lutea*.

Poniższe przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 0,01 mola kwasu 5-metylo-3-benzhydrylo-izoksazolo-4-karboksylowego oraz 80 ml bezwodnego benzenu ogrzewa się do wrzenia i w tej temperaturze wkrapla się roztwór 2 g chlorku tionylu.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu jednej godziny w temperaturze wrzenia, następnie oddestylowuje rozpuszczalnik i nadmiar nieprereagowanego SOCl_2 pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość w kolbie rozpuszcza się w bezwodnym acetonie. 0,008 mola kwasu 6-AP zawiesza się w 20 ml wody i alkalizuje wodnym roztworem wodorotlenku sodowego lub potasowego.

Następnie po rozpuszczeniu kwasu i nastawieniu wartości pH na 7,2 dodaje 40 ml acetonu i wkrapla uprzednio otrzymany acetonowy roztwór chlorku kwasu 5-metylo-3-benzhydryloizoksazolo-4-karboksylowego.

Miesza się godzinę w temperaturze pokojowej, potem schładza do temperatury 0° i kontynuuje mieszanie jeszcze w ciągu 2 godzin.

Wartość pH mieszaniny reakcyjnej w czasie reakcji spada do 3–4.

Powstały początkowo gęsty olej przekształca się następnie w osad.

Osad ten odsącza się, przemywa kilkakrotnie zimną destylowaną wodą i suszy w temperaturze około 40°C pod ciśnieniem nie przekraczającym 20 mm Hg. Otrzymuje się surowy wolny kwas penicyliny

Czysty kwas penicyliny otrzymuje się przez rozpuszczenie 1 części wagowej suchego proszku wolnego kwasu surowej penicyliny w 10 częściach objętościowych acetonu lub izopropanolu, odbarwienie węglem aktywowanym i wytrącenie osadu przez dodanie pięciokrotnej objętości wody.

Wytrącony osad przemity zimną destylowaną wodą suszy się w temperaturze 40°C pod ciśnieniem rzędu 20 mm Hg. Aktywność jodometryczna otrzymanego kwasu waha się w granicach 92–96%.

Sól sodową lub potasową penicyliny otrzymuje się przez rozpuszczenie 1 części suchego proszku wolnego surowego kwasu penicyliny w 10 częściach objętościowych bezwodnego metyloizobutyloketonu, odbarwienie otrzymanego roztworu węglem aktywowanym i zadanie 1,1-krotnym molowym nadmiarem 2-etylokapronianu sodowego (lub potasowego). Otrzymaną krystaliczną sól sodową (potasową) penicyliny odsącza się, przemywa bezwod-

nym metyloizobutyloketonem oraz bezwodnym acetonem i suszy nad P_2O_5 pod ciśnieniem rzędu 20 mm Hg. Jodometryczne oznaczenie zawartości penicyliny wykazało czystość rzędu 94,5–98,0%.

Przykład II. 0,01 mola kwasu 5-metylo-3-(4-metylobenzhydrylo)-izoksazolo-4-karboksylowego oraz 80 ml bezwodnej mieszaniny 1:1 dwuchlorometandioksan schładza się do temperatury -10° .

Następnie dodaje się 0,01 mola trójetyloaminy i miesza 10 minut.

Kontynuując mieszanie wkrapla się w temperaturze nie przekraczającej -5° roztwór 0,01 mola chloromrówczanu etylu w 10 ml dwuchlorometanu i miesza 30 minut.

Następnie dodaje roztwór kwasu 6-AP (0,08 mola kwasu 6-AP w 20 ml wody i 0,015 mola trójetyloaminy) schłodzony do temperatury 0° i miesza jeszcze 2 godziny podnosząc temperaturę do pokojowej.

Po dodaniu 100 ml wody całość ekstrahuje się dwukrotnie metyloizobutyloketonem porcjami po 100 ml. Fazę organiczną odrzuca się, a fazę wodną po schłodzeniu do temperatury 0° i zakwaszeniu do wartości $\text{pH} = 2\text{--}2,5$ 20%-wym kwasem siarkowym, ekstrahuje dwukrotnie metyloizobutyloketonem porcjami po 30–40 ml. Ekstrakt organiczny suszy bezwodnym siarczanem sodowym. Przez dodanie 0,01 mola 2-etylokapronianu sodowego wytrąca się sól sodową penicyliny, którą suszy się w temperaturze $40\text{--}50^\circ$ pod ciśnieniem nie przekraczającym 20 mm Hg. Aktywność jodometryczna 89,2%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych półsyntetycznych penicylin o ogólnym wzorze 1, w którym X i Y, jednakowe lub różne, oznaczają atom wodoru, chloru, bromu, jodu, fluoru, grupę alkilową, alkoksyłową, aminową lub nitrową, a M oznacza atom wodoru, sodu lub potasu, **znamienny tym**, że chlorowcobezwodnik, bezwodnik lub mieszany bezwodnik z alkilomrówczanami kwasu 5-metylo-3-benzhydryloizoksazolo-4-karboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z kwasem 6-amino-penicylanowym lub z jego solą z metalami alkalicznymi lub trójetyloaminą w środowisku wodno-organicznym, po czym, gdy pH środowiska obniży się do wartości około 3, uzyskany surowy kwas penicyliny oczyszcza się lub przeprowadza w sól sodową lub potasową penicyliny przez reakcję z 2-etylokapronianem sodowym lub potasowym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wody i polarnego rozpuszczalnika organicznego takiego jak aceton, metyloizobutyloketon, dioksan w temperaturze -10° — $+30^\circ$.

Schemat



