



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.03.1974 (P. 169340)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.1975

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1977

MKP C07d 99/20
C07D 99/24

Int. Cl.²
C07D 499/22
C07D 501/60

CZYTELNIA

Twórcy wynalazku: Jerzy Cieślak, Andrzej Łukasiewicz, Irena Oszczapowicz, Jerzy Kazimierczak, Jerzy Mikołajczyk

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania nowych soli antybiotyków beta-laktamowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli antybiotyków beta-laktamowych o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO- , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną, taką jak 3-fenyl-5-metylo-4-izoksazolil ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenylowym atomami chlorowca, lub podstawioną grupę alkilową, R_2 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, taką jak benzyl, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2 występujące w penicylinach lub ugrupowanie o wzorze ogólnym 3 występujące w cefalosporynach, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acetylową. Sole te są związkami nowymi o bardzo małej rozpuszczalności w wodzie i jako takie mogą znaleźć zastosowanie do wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych.

Sposobem według wynalazku antybiotyki beta-laktamowe o wzorze ogólnym 4, w którym R i Z mają podane wyżej znaczenie, w postaci wodnej zawiesiny lub w postaci wodnego roztworu soli sodowej, potasowej lub amonowej, wytrząsa się z roztworem aminy o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie, ewentualnie w postaci jej mrówczanu, octanu lub chlorowodoru, w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu. Następnie warstwy rozdziela się, warstwę wodną ewentualnie

2

ekstrahuje się, po czym z połączonych warstw organicznych po osuszeniu odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość zawiesza w eterze dwuetylowym, produkt wyodrębnia i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

Przykład I. Roztwór zawierający 1,74 g (0,0047 mola) soli potasowej penicyliny benzylowej o czystości 91,5% (1,59 g w przeliczeniu na 100% produkt) w 20 ml wody wytrząsa się w ciągu kilku minut z roztworem 2,0 g (0,0047 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 15 ml octanu etylu. Po rozdzielaniu warstw, wodną warstwę wytrząsa się dodatkowo z 15 ml octanu etylu. Chromatografia cienkowarstwowa nie wykazuje obecności penicyliny w fazie wodnej.

Połączone roztwory octanowe suszy się nad siarczanem magnezowym, sączy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zawiesza się w 25 ml eteru etylowego i sączy. Otrzymuje się 2,9 g krystalicznej soli penicyliny benzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 160—164°C (z rozkładem) i czystości wynoszącej zgodnie z oznaczeniem jodometrycznym 98,5%. Wydajność izolacji w przeliczeniu na produkt 100% wynosi 2,86 g (95,9%).

Wartość R_F podczas chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym w układzie n-butanol, etanol, aceton i woda (4:1:4:1) wynosi

0,66. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ β -laktamowy), 1680 ($C=O$ -amidowy oraz 1630) $-COOH/cm^{-1}$.

Przykład II. Roztwór zawierający 2,05 (0,005 mola) penicyliny 2-etoksynaftylowej (nafcyliny) w postaci soli sodowej w 25 ml wody wytrząsa się z roztworem 2,23 g (0,005 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 30 ml octanu etylu. Dalsze postępowanie jest identyczne z opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się 3,5 g soli nafcyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksylo-amino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 155–158°C (z rozkładem) o czystości wynoszącej, według oznaczenia jodometrycznego, 98,2%. Wydajność izolacji w przeliczeniu na produkt 100% wynosi 3,44 g (93,2%). Wartość R_F w układzie opisanym w przykładzie I wynosi 0,64. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ β -laktamowy), 1680 ($C=O$ — amidowy) oraz 1620 ($-COOH/cm^{-1}$).

Przykład III. Roztwór zawierający 0,51 g (0,00136 mola) soli sodowej penicyliny fenoksymetylowej w 10 ml wody wytrząsa się z roztworem 0,71 g (0,0016 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 10 ml octanu etylu. Dalsze postępowanie jest takie same, jak w przykładzie I. Otrzymuje się 0,95 g soli penicyliny fenoksymetylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 148–155°C (z rozkładem) i czystości 93,8%. Wydajność izolacji w przeliczeniu na produkt 100% wynosi 0,89 g (91,2%). Wartość R_F w układzie z przykładu I wynosi 0,6. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ — β -laktamowy), 1680 ($C=O$ — amidowy) oraz 1635 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład IV. Roztwór zawierający 0,63 g (0,0015 mola) soli sodowej kwasu 7-(tienilo-2-acetamidocefalosporanowego (cefalotyny) w 10 ml wody wytrząsa się w ciągu kilku minut z roztworem 0,71 g (0,0016 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 25 ml octanu etylu. Po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną wytrząsa się z trzema porcjami po 10 ml octanu etylu. Dalsze postępowanie jest identyczne z opisanym w przykładzie I. Otrzymuje się 1,1 g soli cefalotyny z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 153–157°C (z rozkładem) i czystości 97,6%. Wydajność izolacji w przeliczeniu na produkt 100% wynosi 1,07 g (92,2%). Wartość R_F w układzie opisanym w przykładzie I wynosi 0,6. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1760 ($C=O$ β -laktamowy), 1680 ($C=O$ — amidowy) oraz 1625 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład V. Roztwór zawierający 7,42 g (0,02 mola) soli sodowej ampicyliny w 100 ml wody wytrząsa się w ciągu kilku minut z roztworem 9,86 g (0,022 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 140 ml octanu etylu. Po rozdzieleniu

warstw fazę wodną wytrząsa się dodatkowo z 3 porcjami po 15 ml octanu etylu. Połączone roztwory octanowe suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zawieszają w 50 ml eteru etylowego i sączy. Otrzymuje się 13,8 g soli ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 177–180°C (z rozkładem) o czystości według oznaczenia jodometrycznego wynoszącej 95,5%. Wydajność izolacji w przeliczeniu na produkt 100% wynosi 93,0%. Wartość R_F w układzie opisanym w przykładzie I wynosi 0,52. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ β -laktamowy), 1690 ($C=O$ amidowy) oraz 1640 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład VI. Roztwór zawierający 0,32 g (0,0015 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,56 g (0,0015 mola) soli potasowej penicyliny benzylowej w 10 ml wody wytrząsa się w ciągu kilku minut z 0,66 g (0,00157 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 10 ml octanu etylu. Warstwy rozdziela się i ekstrahuje jeszcze raz warstwę wodną 10 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty octanowe suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha. Pozostałość zawieszają w eterze etylowym, sączy i suszy otrzymując 0,92 g produktu o temperaturze topnienia 160–164°C (z rozkładem). Chromatografia cienkowarstwowa i analiza widna w podczerwieni wykazuje, że jest to czysta sól penicyliny benzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną.

Poddając chromatografii cienkowarstwowej roztwór wodny po ekstrakcji octanem etylu, stwierdza się, obecność kwasu 6-aminopenicylanowego i śladów penicyliny benzylowej.

Przykład VII. Zawiesinę 1,08 g (0,005 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego w 10 ml wody wytrząsa się z ochłodzonym do temperatury 5°C roztworem 1,8 g (0,005 mola) p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 15 ml octanu etylu. Po rozdzieleniu warstw, warstwę wodną przemywa się dwiema porcjami po 5 ml octanu etylu. Połączone ekstrakty octanowe po wysuszeniu nad siarczanem sodowym odparowuje się do sucha, pozostałość zawieszają w 30 ml eteru etylowego i sączy. Otrzymuje się 2,8 g soli kwasu 6-aminopenicylanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną o temperaturze topnienia 185–187°C (z rozkładem) i czystości, według oznaczenia jodometrycznego, 98,0%. Wartość R_F w układzie opisanym w przykładzie I wynosi 0,62. W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1755 ($C=O$ β -laktamowy), oraz 1630 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład VIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie VII, ale używając 0,005 mola ampicyliny i 0,005 mola p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny uzyskuje się sól ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoamino-

guanidyną z wydajnością 97,5% o czystości według oznaczenia jodometrycznego 98,0% o temperaturze topnienia 179—182°C (z rozkładem).

Przykład IX. Postępując analogicznie jak w przykładzie VII, ale używając 0,005 mola kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego i 0,005 mola p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny uzyskuje się sól kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 96,6%, o czystości według oznaczenia jodometrycznego 97,0%.

Przykład X. Postępując analogicznie jak w przykładzie IX, ale używając 0,005 mola kwasu 7-aminocetalsporanowego i 0,005 mola p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny uzyskuje się sól kwasu 7-aminocetalsporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 95,6%, o czystości według oznaczenia jodometrycznego 96,8%.

Przykład XI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując 0,01 mola soli sodowej estru benzylowego penicyliny α -karboksybenzylowej (karbenicyliny) i 0,01 mola p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny i prowadząc reakcję w temperaturze 5°C otrzymuje się sól estru benzylowego penicyliny α -karboksylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 95%, o czystości według oznaczenia jodometrycznego 96,1%. Temperatura topnienia 129—131° (z rozkładem). W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ - β -laktamowy), 1740 ($C=O$ -estrowy), 1675 ($C=O$ -amidowy) oraz 1635 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład XII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując 0,01 mola soli sodowej penicyliny 3-o-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilowej (kloksacyliny) i 0,01 mola octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny otrzymuje się sól penicyliny 3-o-chlorofenylo-5-metylo-4-izoksazolilowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 94,5%, o czystości według oznaczenia jodometrycznego 95,6%. Temperatura topnienia 149—151°C (z rozkładem). W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ - β -laktamowy), 1680 ($C=O$ -amidowy), 1630 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład XIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując 0,01 mola soli jednosodowej penicyliny α -karboksybenzylowej (karbenicyliny) i 0,01 mola p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny oraz przeprowadzając reakcję w temperaturze 5°C otrzymuje się sól penicyliny α -karboksybenzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 92,8%, o czystości według oznaczenia jodometrycznego 96,1%. Temperatura topnienia 157—159°C (z rozkładem). W widmie w podczerwieni występują pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ - β -laktamowy), 1680 ($C=O$ -amidowy), 1630 ($-COOH$) cm^{-1} .

Przykład XIV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując 0,01 mola soli sodowej kwasu 7-fenylacetato-aminodezacetoksycefalosporanowego oraz 0,01 mola octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny otrzymuje się sól kwasu 7-fenylacetato-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(III rz.-butyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 91,5%. Temperatura topnienia otrzymanej soli wynosi 167—169°C (z rozkładem). W widmie w podczerwieni występują charakterystyczne pasma absorpcji przy długości fali 1770 ($C=O$ - β -laktamowy) 1680 cm^{-1} ($C=O$ -amidowy), 1640 cm^{-1} ($COOH$).

Przykład XV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując 0,01 mola soli sodowej kwasu 7-(3-o-chloro-fenilo-5-metylo-4-izoksazolilokarbonylo)-aminodezacetoksycefalosporanowego i 0,01 mola octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny otrzymuje się sól kwasu 7-(3-o-chloro-fenilo-5-metylo-4-izoksazolilokarbonylo)-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną z wydajnością 93,8% o czystości według oznaczenia jodometrycznego 95,5%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych soli antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO- , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę arylową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną, taką jak 3-fenilo-5-metyloizoksazolil ewentualnie podstawiony w pierścieniu fenylowym atomami chlorowca lub podstawioną grupę alkilową, R_2 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, taką jak benzyl, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2, **znamienny tym**, że penicylinę o wzorze ogólnym 4, w którym R i Z mają podane wyżej znaczenie, w postaci wodnej zawiesiny lub w postaci wodnego roztworu soli sodowej, potasowej lub amonowej, poddaje się działaniu aminy o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 ma podane wyżej znaczenie, ewentualnie jej mrówczanu, octanu lub chlorowodoru, w postaci roztworu w organicznym rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie, po czym otrzymaną sól wyodrębnia się z roztworu rozpuszczalnika organicznego i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

2. Sposób wytwarzania nowych soli antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefalosporyny, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_3CO- , w którym R_3 oznacza ewentualnie podstawioną grupę arylową, grupę aralkilową, grupę heterocykliczną lub podstawioną grupę alkilową, R_2 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową, lub grupę aralkilową, taką jak benzyl, Z oznacza ugrupowanie o wzorze ogólnym 3, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub grupę ace-

toksylową, **znamienny tym**, że cefalosporynę o wzorze ogólnym 4, w którym R i Z mają podane wyżej znaczenie, w postaci wodnej zawiesiny lub w postaci wodnego roztworu soli sodowej, potasowej lub amonowej, poddaje się działaniu aminy o wzorze ogólnym 5, w którym R₂ ma podane wyżej zna-

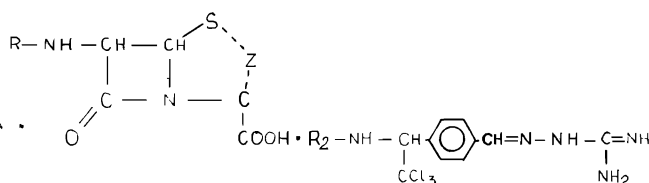
czenie, ewentualnie jej mrówczanu, octanu lub chlorowodorku, w postaci roztworu w organicznym rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, po czym otrzymaną sól wyodrębnia się z roztworu rozpuszczalnika organicznego i ewentualnie oczyszcza w znany sposób.

Errata

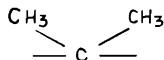
łam 6, wiersz 51 i 52

jest: korzystnie w octanie,

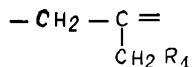
powinno być: korzystnie w octanie etylu,



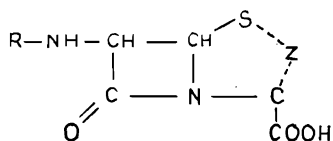
WZÓR 1



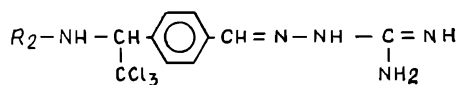
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5