

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

O P I S P A T E N T O W Y PATENTU TYMCZASOWEGO

78210

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 09.08.1972 (P. 157 192)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1975

Kl. 12p, 4/01

MKP C07d 99/14

CEKIELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Irena Buśko—Oszczapowicz, Jerzy Kazimierzak,
Jerzy Cieślak

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

Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego odznaczających się działaniem antybiotycznym wobec bakterii chorobotwórczych. Nowe związki mogą znaleźć zastosowanie w chemioterapii zakażeń bakteryjnych u ludzi i zwierząt.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, podstawiony lub niepodstawiony alkil, alkenyl, aryl lub aralkil, aralkenyl, cykloalkil, cykloalkenyl, alkil podstawiony układem heterocyklicznym albo układ heterocykliczny lub też R_1 i R_2 wraz z atomem azotu mogą tworzyć układ cykliczny o różnym stopniu uwodornienia, R_4 oznacza grupę hydroksylową lub OR_5 , w której R_5 oznacza podstawiony lub niepodstawiony alkil, aryl, aralkil lub podstawioną resztę sililową, R_3 oznacza grupę o wzorze ogólnym 2 przedstawionym na rysunku, w którym R_1 , R_2 i R_4 zostały określone poprzednio, lub grupę $-(CH_2)_n-COR_4$, $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_l-COR_4$, $-(CH_2)_n-CONR_1R_2$ albo $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_l-CONR_1R_2$, w których k , l i n są jednakowe lub różne i oznaczają liczbę całkowitą 0–7, zaś R_1 , R_2 i R_4 zostały określone poprzednio, lub też R_1 i R_3 wraz z atomem węgla i azotu tworzą układ cykliczny.

W szczególności R_1 i R_2 oznaczają atom wodoru, alkil taki jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, heksyl, alkenyl taki jak allyl, butenyl, pentenyl, heksenyl, aryl lub aralkil taki jak fenyl, benzyl, naftyl, dwufenylometyl, fenyloetyl, naftylometyl, aralkenyl taki jak cynamyl, cykloalkil taki jak cyklopentyl, cykloheksyl, cykloheptyl, cykloalkenyl taki jak cyklopentenyl, cykloheksenyl, alkil podstawiony układem heterocyklicznym lub układ heterocykliczny taki jak podstawiony lub niepodstawiony furyl, tienyl, pirolidyl, piperidyl, pirymidyl, oksazolil, izooksazolil, chinolil, izochinolil, morfolil, indolil lub też R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą układ cykliczny taki jak podstawiony lub niepodstawiony układ pirolidyny, piperidyny, heksametylenoiminy, heptametylenoiminy, morfoliny.

W szczególności R_5 oznacza podstawiony lub niepodstawiony alkil, aryl, aralkil, taki jak metyl, etyl, propyl, butyl, tert-butyl, benzyl, p-nitrobenzyl, fenyl, p-nitrofenyl, β,β -trójchloroetyl, fenacyl, p-bromofenacyl, metoksymetyl, acetoksymetyl, piwaloolooksymetyl lub resztę sililową taką jak trójmetylosilil.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się nowe pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego, zawierające w łańcuchu bocznym ugrupowanie amidynowe powodujące znaczny wzrost działania antybiotycznego w stosunku do znanych i stosowanych w lecznictwie penicylin naturalnych i półsyntetycznych oraz takie grupy funkcyjne jak karboksylowa, estrowa lub amidowa lub też układ cykliczny utworzony z węgla i azotu układu amidynowego oraz innych podstawników.

Nowe pochodne, podobnie jak dotychczas znane antybiotyki zawierające w cząsteczce rdzeń penicyliny, wykazują niską toksyczność dla organizmów ludzi i zwierząt i z tego względu mogą znaleźć zastosowanie jako leki.

Związki o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku otrzymuje się sposobem według wynalazku w wyniku reakcji estrów kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3 przedstawionym na rysunku, w którym R_5 zostało określone powyżej z reaktywną pochodną amidu lub tioamidu o wzorze ogólnym 4 przedstawionym na rysunku, w którym R_1 i R_2 zostały określone poprzednio, zaś R_6 oznacza grupę $-(CH_2)_n$ $-COOR_5$, $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_l-COOR_5$, $-(CH_2)_n-CONR_1R_2$ lub $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_l-CONR_1R_2$, w których n , k , l , R_1 , R_2 i R_5 zostały określone poprzednio, a X oznacza atom tlenu lub siarki lub R_1 i R_6 wraz z atomem azotu i węgla tworzą układ cykliczny.

Jako reaktywne pochodne amidu lub tioamidu o wzorze ogólnym 4 przedstawionym na rysunku stosuje się imidohalogenki, acetale, kompleksy z siarczanami dwualkilu, chlorkami kwasowymi, tlenochlorkiem fosforu lub też kompleksy tioamidów z jodkami alkilowymi.

Reakcję prowadzi się w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych jak np. w eterze etylowym, benzenie, toluenie, octanie etylu, chloroformie, chlorku metylenu, chlorku etylenu w temperaturze $-70 + 70^\circ C$, korzystnie w temperaturze $-50 + 30^\circ C$.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, w którym R_1 , R_2 , R_3 , i R_4 zostały określone poprzednio, izoluje się w postaci wolnej lub w postaci soli z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi, takimi jak kwas solny, fosforowy, octowy, winowy, cytrynowy, p-toluenosulfonowy.

Niniejszy wynalazek ilustrują podane przykłady.

Przykład I. Do roztworu 4,6 g (0,016 m) estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 40 ml chloroformu oziębionego do temperatury $-60^\circ C$ wkraplano roztwór 5,8 g (0,016 m) amidochloroku [otrzymanego w wyniku działania pięciochloru fosforu na NN' -dwu-(1,6-heksyleno)-amid kwasu szczawowego] w 80 ml mieszaniny chloroformu i chlorku metylenu (1:1) a następnie dodano powoli 9,8 ml (0,07 m) N -etylopiperidyny i mieszano w ciągu 1 godziny, stopniowo podnosząc temperaturę do $0^\circ C$. Mieszaninę po reakcyjnej odparowano, oleistą pozostałość ekstrahowano eterem etylowym (2x50 ml) i przesączono. Do przesączu dodano 3 ml n -butanolu i mieszano w ciągu 1 godziny w temperaturze $0^\circ C$.

Wytrącony produkt przesączono i przemyto eterem. Otrzymany surowy produkt rozpuszczono w 30 ml wody, przesączono z węglem i ekstrahowano chloroformem. Roztwór chloroformowy wysuszono nad bezw. Na_2SO_4 i zagęszczono do sucha. Otrzymano 3,5 g kwasu 6-[N -1',6'-heksyleno-/ N' -1',6'-heksylenokarbamyl-/amidyno]-penicylanowego w postaci białego, bezpostaciowego osadu.

Dla wzoru $C_{22}H_{34}SN_4O_4$ obliczono 58,51%C, 7,58%H 12,43%N;

otrzymano 58,53%C, 8,00%H 12,3%N.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I stosując amidochlorek otrzymany w wyniku działania pięciochloru fosforu na N,N' -dwu-/1,6-heksyleno-/amid kwasu malonowego otrzymano kwas 6-[N -1,6-heksyleno-/ N' -1',6'-heksylenokarbamylometylo-/amidyno]-penicylanowy.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma:

1770 ($C=O$ β -laktam), 1680 ($C=N$), 1630 ($C=O$ amidowe), 1615 ($C=O$ z $COOH$).

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, stosując amidochlorek otrzymany w wyniku działania pięciochloru fosforu na N,N' -dwu-/1,6-heksyleno-/amid kwasu bursztynowego otrzymano kwas 6-[N -1',6'-heksyleno-/ N' -1',6'-heksylenokarbamylometylo-/amidyno]-penicylanowy.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma:

1765 ($C=O$ β -laktam), 1685 ($C=N$), 1630 ($C=O$ amidowe), 1620 ($C=O$ z $COOH$).

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I stosując amidochlorek otrzymany w wyniku działania pięciochloru fosforu na N,N' -dwu-(1,6-heksyleno)-amid kwasu adypinowego otrzymano kwas 6-[N -1',6'-heksyleno-/ N' -1',6'-heksylenokarbamyl-4-butylo-/amidyno]-penicylanowy.

Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma:

1770 ($C=O$ β -laktam), 1685 ($C=N$), 1630 ($C=O$ amidowe), 1620 ($C=O$ z $COOH$).

Przykład V. Do roztworu 4,6 g (0,016 m) estru trójmetylosililowego kwasu 6-aminopenicylanowego w 40 ml chloroformu oziębionego do temperatury $-60^\circ C$ wkraplano roztwór 11,6 g (0,032 m) amidochloroku

otrzymanego jak w przykładzie I w 160 ml mieszaniny chloroformu i chlorku metylenu (1:1) a następnie dodawano powoli 18,6 ml (0,14 m) N-etylopiperydyny i mieszano w ciągu 1 godziny podnosząc stopniowo temperaturę do 0°C. Mieszaninę po reakcji odparowano i produkt izolowano jak w przykładzie I. Otrzymano 2,5 g kwasu bis-[6-/N-1',6'-heksyleno/-amidynopenicylanowego].

Dla wzoru $C_{30}H_{44}S_2N_6O_6$ obliczono: 55,53%C, 6,83%H 12,97%N

otrzymano: 55,80%C, 6,00%H 12,80%N

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie I, stosując imidochlorek otrzymany w wyniku działania chlorku oksalilu na ϵ -kaprolaktam otrzymuje się kwas 6-[2-/azacyklohepteno-1-/]-penicylanowy. Widmo w podczerwieni wykazuje charakterystyczne pasma:

1760 (C=O β -laktam), 1700 (C=N), 1620 (C=O z COOH).

Zastrzeżenia patentowe

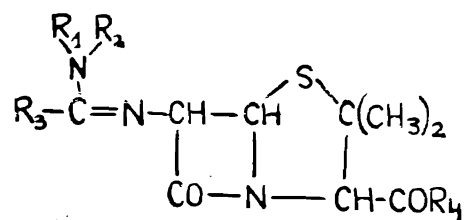
1. Sposób otrzymywania nowych pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru, alkil taki jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, pentyl, heksyl, alkenyl taki jak alil, butenyl, pentenyl, heksenyl, aryl lub aralkil taki jak fenyl, benzyl, naftyl, dwufenylometyl, fenyletyl, naftylometyl, aralkenyl taki jak cynamyl, cykloalkil taki jak cyklopentyl, cykloheksyl, cyklohepty, cykloalkenyl taki jak cyklopentynyl, cykloheksynyl, alkil podstawiony układem heterocyklicznym lub układ heterocykliczny taki jak podstawiony lub niepodstawiony furyl, tienyl, pirolidyl, piperydyl, pirymidyl, oksazolil, izooksazolil, chinolil, izochinolil, morfolil, indolil lub też R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą układ cykliczny taki jak podstawiony lub niepodstawiony układ pirolidyny, piperydyny, heksametylenoiminy, heptometylenoiminy lub morfoliny, R_4 oznacza grupę hydroksylową lub OR_5 , w której R_5 może być podstawionym lub niepodstawionym alkilem, aryłem lub aralkilem takim jak metyl, etyl, propyl, butyl, tert-butyl, benzyl, p-nitrobenzyl, fenyl, p-nitrofenyl, fenacyl, p-bromofenacyl, β, β, β -trójchloroetyl, metoksymetyl, acetoksymetyl, piwalooilooksymetyl lub resztą sililową taką jak trójmetylosilil, R_3 oznacza grupę o wzorze ogólnym 2 w którym R_1 , R_2 i R_4 zostały określone poprzednio lub grupę $-(CH_2)_n-COR_4$ albo $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_1-COR_4$, $-(CH_2)_n-CONR_1R_2$ lub $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_1-CONR_1R_2$, w których k, l i n są jednakowe lub różne i oznaczają liczbę całkowitą 0-7, R_1 , R_2 , R_4 zostały określone poprzednio lub też R_1 i R_3 wraz z atomem węgla i azotu tworzą układ cykliczny, znamienny tym, że pochodną kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3 w którym R_5 zostało określone powyżej, poddaje się reakcji w bezwodnych rozpuszczalnikach organicznych z reaktywną pochodną amidu lub tioamidu o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 są określone powyżej, zaś R_6 oznacza grupę $-(CH_2)_n-COOR_5$, $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_1-COOR_5$, $-(CH_2)_n-CONR_1R_2$ lub $-(CH_2)_k-CH=CH-(CH_2)_1-CONR_1R_2$, w których k, l, n, R_1 , R_2 i R_5 zostały określone poprzednio, a X oznacza atom tlenu lub siarki lub też R_1 i R_6 wraz z łączącym je atomem azotu i węgla tworzą układ cykliczny, po czym otrzymane związki izoluje się w postaci wolnej lub w postaci soli.

2. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że jako reaktywne pochodne amidów lub tioamidów o wzorze ogólnym 4 przedstawionym na rysunku stosuje się imidohalogenki, acetale, kompleksy z siarczanem dwualkilu, z chlorkami kwasowymi, tlenochlorkiem fosforu lub kompleksy tioamidów z jodkiem alkilu.

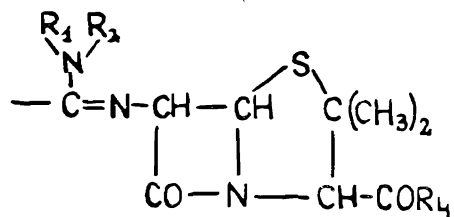
3. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że jako bezwodne rozpuszczalniki organiczne stosuje się eter etylowy, benzen, toluen, chloroform, chlorek metylenu, chlorek etylenu, octan etylu.

4. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że reakcję prowadzi się w temperaturze $-70+70^\circ C$, korzystnie $-50+30^\circ C$.

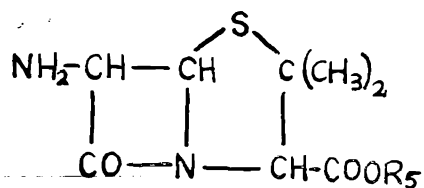
5. Sposób według zastrz. 1 znamienny tym, że związki o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku izoluje się w postaci wolnej lub przeprowadza w sole z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi takimi jak solny, fosforowy, octowy, winny, cytrynowy, p-toluenosulfonowy.



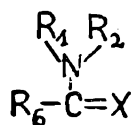
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4