

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

67 956

Patent dodatkowy  
do patentu

Kl. 12p,4/01

Zgłoszono: 15.V.1967 (P 120 555)

Pierwszeństwo: 13.V.1966 Stany  
Zjednoczone  
Ameryki

MKP C07d 99/16

Opublikowano: 5.VII.1973

UKD

Współtwórcy wynalazku: Donald Eugene Clark, Norman Howard Grant,  
Harvey Eugene Alburn

Właściciel patentu: American Home Products Corporation, Nowy Jork  
(Stany Zjednoczone Ameryki)

## Sposób otrzymywania nowych bezwodnych lub półwodnych krystalicznych penicylin syntetycznych

1

Wynalazek dotyczy otrzymywania nowych bezwodnych lub półwodnych krystalicznych penicylin syntetycznych, zwłaszcza niektórych kwasów 6-(aminocykloalkilokarboksyamido) penicylanowych.

Wymienione kwasy 6-(1-aminocykloalkilokarboksyamido) penicylanowe, w znanych poprzednio postaciach, mają uznane znaczenie z powodu swej rozległej aktywności przeciwbakteryjnej, i są użyteczne jako czynniki terapeutyczne podawane pozajelitowo lub doustnie u drobiu i u ssaków, a w szczególności u człowieka, w leczeniu chorób infekcyjnych wywołanych przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne. Związki te mają także zastosowanie jako dodatki do pokarmu dla zwierząt.

Jak ujawniono w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 194 802, znane całkowicie uwodnione związki są zazwyczaj otrzymywane przez reakcję odpowiedniego 4-podstawionego-2,5-oksazolidinodionu (znanego również jako bezwodnik N-karboksyaminokwasu) z kwasem 6-aminopenicylanowym. Reakcja powinna przebiegać w zimnym roztworze wodnym, który jest mieszany przez kilka godzin w temperaturze od dokładnie powyżej punktu krzepnięcia mieszaniny wodnej do około 37°C, a korzystnie w temperaturze o zakresie od 0-10°C.

Kwasy 6-(1-aminocykloalkilokarboksyamido) penicylanowe otrzymane powyższym sposobem i każdym innym znanym dotychczas sposobem zawierały od około 3% do około 8% wody, jak to zo-

2

stało oznaczone metodą Karl'a Fischer'a. Wskazuje to na to, że dotychczas otrzymywane związki występowały w postaci pełnych wodnianów, na przykład, jako monohydraty.

Określenie „całkowicie uwodnione odmiany” — użyte w tym opisie oznaczają w szczególności te krystaliczne odmiany, które mają przynajmniej jedną cząsteczkę wody związaną chemicznie na cząsteczkę penicyliny; na przykład, przynajmniej jej monohydrat.

Niespodziewanie stwierdzono, że pewne kwasy 6-(1-aminocykloalkilokarboksyamido) penicylanowe można otrzymać w nieznannej poprzednio częściowo bezwodnej oraz bezwodnej postaci. Określenie „częściowo odwodnione i bezwodne postaci” użyte w tym opisie oznacza te postacie krystaliczne wymienionych kwasów penicylanowych, które mają nie więcej niż 1/2 cząsteczki wody związanej z nimi chemicznie.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się zatem związki o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym n oznacza liczbę całkowitą od 1 do 5, a m ma wartość od 1/2 do 0, z zastrzeżeniem, że gdy n oznacza 1, n jest mniejsze niż 1/2.

Te nowe związki można scharakteryzować w ten sposób, że zawierają bardzo mało lub wcale nie zawierają wody, a maksymalna ilość wody nie przekracza około 3,5%. Ponadto, mają one strukturę krystaliczną różniącą się w zasadniczy sposób od ich znanych odpowiedników, czego dowodzą ich

różne spektrogramy w podczerwieni, pokazane na fig. 1-9.

Na tych rysunkach fig. 1 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla bezwodnego kwasu 6-(1-aminocyklopentanokarboksyamido) penicylanowego, otrzymanego sposobem według wynalazku; fig. 2 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla znanego monohydratu kwasu 6-(1-aminocyklopentanokarboksyamido) penicylanowego; fig. 3 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla bezwodnego kwasu 6-(1-aminocyklobutanokarboksyamido) penicylanowego, otrzymanego sposobem według wynalazku; fig. 4 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla wodzianu kwasu 6-(1-aminocyklobutanokarboksyamido) penicylanowego; fig. 5 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla nowego półwodzianu kwasu 6-(1-amino-cykloheksanokarboksyamido) penicylanowego, otrzymanego sposobem według wynalazku; fig. 6 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla znanego monohydratu kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido) penicylanowego; fig. 7 przedstawia spektrogram podczerwieni dla nowego półwodzianu kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido) penicylanowego, otrzymanego sposobem według wynalazku; fig. 8 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla znanego monohydratu kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido) penicylanowego; fig. 9 przedstawia spektrogram w podczerwieni dla nowego bezwodnego kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido) penicylanowego, otrzymanego sposobem według wynalazku.

Kwasy 6-(1-aminocykloalkilokarboksyamido) penicylanowe otrzymane sposobem według wynalazku, odznaczają się dalej tym, że jak stwierdzono, wykazują one większą trwałość przy magazynowaniu niż wcześniej znane wodziany. Z powodu ich trwałości, w połączeniu z ich większą gęstością nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku są bardziej użyteczne niż odpowiednie hydraty na przykład stosowane w formie kapsułek.

Poprzednie różnice i zalety nowych związków otrzymanych sposobem według wynalazku w stosunku do tych, które są już znane mają doniosłe znaczenie, ponieważ ich terapeutyczna aktywność nie zmniejsza się. Przeciwnie, aktywność częściowo odwodnionych lub bezwodnych związków otrzymanych sposobem według wynalazku jest faktycznie równa aktywności znanych związków o równych ciężarach. Na przykład, jeśli myszy są sprowokowane śródtrzewnowo wrażliwym na penicylinę szczepem *S. surcus* i zjadliwym szczepem *S. typhosa*, i oba znane typy związków oraz związek otrzymany sposobem według wynalazku są podawane doustnie zarażanym myszom, przy obu typach związków uzyskuje się jednakową ochronę.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można otrzymać przez ogrzewanie odpowiedniego znanego całkowicie uwodnionego związku w obecności wolnej wody w temperaturze 40°C do 100°C dotąd, aż utworzy się związek odwodniony. Ogrzewanie przeprowadzi się z wsadem, zawierającym wybrany całkowicie uwodniony związek z dodatkiem wody przy pH 3,0—7,0. Korzystna jest obecność wody w ilości, przynajmniej 50% wagowych całkowicie uwodnionego związku we wsadzie, a

ogrzewanie stosuje się dla całego wsadu w próżni, aż do otrzymania suchego częściowo uwodnionego produktu. Korzystnie, można zastosować organiczny rozpuszczalnik całkowicie mieszalny z wodą, na przykład etanol lub izopropanol, dodając go do wsadu po dokonaniu ogrzewania, lecz przed suszeniem. W innej odmianie sposobu według wynalazku potrzebne ciepło i woda mogą być dostarczone w formie pary wodnej. Stwierdzono, że najbardziej korzystne z punktu widzenia możliwości wykonania i opłacalności procesu jest prowadzenie operacji suszenia przy pH=5,0—5,5 i w temperaturze 60—70°C i w obecności przynajmniej 65% objętościowo rozpuszczalnika organicznego.

Obecność wolnej wody na wsadzie zawierającym uwodniony związek mający podlegać przekształceniu w odpowiedni częściowo odwodniony lub bezwodny związek sposobem według wynalazku, oraz minimalna temperatura ogrzewania 40°C dla osiągnięcia przemiany, zostały wykazane jako niezbędne w sposobie według wynalazku. W związku z tym dowiedziono przeprowadzając szereg oddzielnych prób, że samo suszenie nie powoduje pożądanej przemiany. Tak więc stwierdzono, że nadzwyczaj trudno jest obniżyć zawartość wody w wysuszonym uprzednio całkowicie uwodnionym związku kwasu 6-(1-amino-cykloheksanokarboksyamido) penicylanowego według wcześniejszego sposobu poniżej 2% susząc według Abderhalden'a w temperaturze 55°C z  $P_2O_5$ , destylując azeotropowo z benzenem prowadząc reakcję z 2,2-dwumetoksypropanem i kwasem, suszenie w piecu próżniowym nad  $P_2O_5$  w 55°C i traktowanie roztworem dwumetyloformamidu, „sitem molekularnym” Linde'go z następującą potem suchą krystalizacją eterową. We wszystkich przypadkach produktem końcowym był znany już całkowicie uwodniony związek. Dowodzi to, że różnica pomiędzy całkowicie uwodnionymi związkami i związkami częściowo uwodnionymi albo bezwodnymi polega na tworzeniu kryształów.

Jednakże raz odwodnione sposobem według wynalazku związki rozpuszczone w wodzie stają się identyczne ze znanymi związkami rozpuszczonymi w wodzie i mogą zostać wykrywalne jako znana uwodniona postać w niższej temperaturze, znanymi już sposobami krystalizacji z mniejszą zawartością wody. Nie stwierdzono, aby związki odwodnione sposobem według wynalazku zmieniały się w odpowiednią uwodnioną postać w stanie stałym. Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku ulegają łatwo przemianie w znane związki na drodze rozpuszczania w wodzie przy dowolnym pH i krystalizację poniżej 40°C, lub liofilizacji. Z drugiej strony, jak wynika z poprzednich rozważań, przemiana znanych związków w postaci krystalicznej w związki otrzymane sposobem według wynalazku wymaga dostarczenia ciepła i obecności wody. Na reakcję może mieć wpływ czas ogrzewania, zawartość wody i jej pH, oraz dodanie organicznego rozpuszczalnika przed stadium suszenia, jak to zostanie wykazane bardziej szczegółowo poniżej. Następujące przykłady objaśniają wynalazek lecz nie ograniczają go.

Przykład 1. Odwodniony kwas 6-(1-aminocyklopentanokarboksyamido) penicylanowy.

5

A. Zawiesinę zawierającą 10,8 g kwasu 6-aminopenicylanowego (6-APA), 6,3 g trójetiloaminy i 58 ml dwuchlorku metylenu mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu jednej godziny. Następnie oziębiono ją do 0°C, i dodawano 4,1 g bezwodnika N-karboksyłowego kwasu 1-aminocyklopentanokarboksyłowego. Po upływie jednej godziny, dodano dalsze 4,1 g NCA, i mieszaninę mieszano przez 2 godziny. Roztwór przesączono i do przesączu dodano 150 ml octanu etylu. Ten roztwór zagęszczano do 60 ml, po czym dodano 40 ml octanu etylu, zawierającego 4 g kwasu octowego lodowatego. Wytrącony osad utworzony ze znanego hydratu i wysuszony w próżni nad żelazem krzemionkowym ważył 13,3 g i zawierał 5,89% wody.

B. Produkt odwodnienia związków uwodnionych sporządzony sposobem opisanym w A uformowano następująco: 2 g wodzianu zmieszano z 2 ml wody i ogrzewano w 70°C przez 2 minuty; następnie dodano 2 ml izopropanolu i mieszaninę odsączono. Pozostałość zawierająca 900 mg, wykazywała wyraźnie zmienione widmo podczerwieni (potwierdzają to fig. 1 i fig. 2 na załączonych rysunkach) i zawierała 0,1% wody oznaczonej metodą Karl'a Fischer'a.

C. Próbkę wodzianu kwasu 6-(1-aminocyklopentanokarboksyamido)penicylanowego (hydrat cykloleucylopenicyliny) (3,8% wody) otrzymane metodą A i nowy produkt ich odwodnienia (0,0% wody) otrzymany metodą B, zostały umieszczone w zamkniętych pojemnikach na 17 godzin w 78°C. Wodzian stracił 35% zawartości swego betalaktanu, podczas gdy produkt odwodniony stracił tylko 4%.

Przykład II. Odwodniony kwas 6-(1-aminocyklobutanokarboksyamido)penicylanowy. 7 g wodzianu, który zawierał 3% wody oznaczonej metodą Karl'a Fischer'a, ogrzewano z 5 ml wody w 65°C przez 5 minut. Dodano następnie 70 ml izopropanolu i ten układ przesączono.

Placek filtracyjny przemyto izopropanolem, i produkt wysuszono.

Wyliczono dla  $C_{18}H_{19}N_3O_4S$ ; H—6,07; C—49,8; N—13,5; S—10,2.

Analiza elementarna: H—6,14; C—49,6; N—13,6; S—10,2.

Produkt miał widmo w podczerwieni (fig. 3 na rysunku) różniące się od widma wodzianu (fig. 4) przy obecności charakterystycznych pasm absorpcyjnych, przy następujących częstotliwościach ( $cm^{-1}$ ): 3350, 2100, 1690, 1640, 1530, 1220, 1180, 1030, 1000, 950, 875, 848, 805, 775 i 672.

Po ogrzewaniu stałych substancji w ciągu 73 godzin w 100°C uwodniona penicylina straciła 90% podstawowego betalaktamu, podczas gdy produkt odwodniony nie stracił go wcale.

Przykład III. Półwodzian kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido)penicylanowego. 2 g monohydratu kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido)penicylanowego otrzymanego sposobem podobnym jak w przykładzie IA, lecz przy podstawieniu odpowiedniego NCA, rozpuszczony w 2 ml wody i roztwór ogrzewano w 60°C przez 4 minuty. Nastąpiło wytrącenie osadu. Dodano wówczas 20 ml izopropanolu i mieszaninę

przesączono. Placek filtracyjny przemyto izopropanolem, a produkt wysuszono.

Wyliczono dla  $C_{15}H_{23}N_3O_4S$  1/2  $H_2O$ : C—51,5; H—6,85; N—12,0;  $H_2O$ —2,58

Analiza elementarna: C—51,3, H—6,60, N—12,0, O—2,49.

Produkt miał widma w podczerwieni (fig. 5) różniące się od widma monohydratu (fig. 6) obecnością charakterystycznych pasm absorpcyjnych przy następujących częstotliwościach ( $cm^{-1}$ ): 1670, 1510 i 765.

Przykład IV. Półwodzian kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido)penicylanowego. Porcję monohydratu kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido)penicylanowego w ilości 8,6 g zmieszano z 7 ml wody i ogrzewano w 60—65°C przez 5 minut.

Następnie dodano 80 ml izopropanolu i mieszaninę odsączono. Po wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu w próżni produkt miał widmo w podczerwieni (fig. 5) różniące się od widma monohydratu (fig. 6), jak opisano powyżej. Po ogrzewaniu w ciągu 73 godzin w 100°C penicylina w stanie stałym zachowała cały swój betalaktan, zgodnie z próbami z hydroksamianami.

Przykład V. Półwodzian kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido)penicylanowego.

7 g monowodzianu kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido)penicylanowego otrzymanego metodą według przykładu IA, przy zastosowaniu odpowiedniego NCA, plus 5 ml wody, ogrzewano w 60°C przez 5 minut. Po dodaniu 70 ml izopropanolu układ przesączono, otrzymując produkt w postaci półwodzianu o zmienionym widmie podczerwieni (fig. 7 i 8) mającym wyraźne pasma przy 1110, 1070 i 791  $cm^{-1}$ .

Przykład VI. Półwodzian kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido)penicylanowego.

11 g monowodzianu kwasu 6-(1-aminocykloheptanokarboksyamido)penicylanowego plus 7 ml wody ogrzewano w 55—58°C przez 4 minuty. Lepkość układu wykazywała nagły wzrost i powstał osad. Wysuszony produkt dał zmienione widmo półwodzianu podczerwieni (fig. 7). W badaniu trwałości obejmującym ogrzewanie w ciągu 73 godzin w 100°C materiał wyjściowy stracił 90% swego beta-laktamu, w przeciwieństwie do 29% utraconego przez zmieniony produkt.

Przykład VII. Produkt odwodnienia kwasu 6-(1-aminocykloheksanokarboksyamido)penicylanowego.

A. Jeden gram monohydratu zmieszano z 0,5 ml wody i 0,5 ml izopropanolu i następnie ogrzewano w kąpieli wrzącej wody przez 3 minuty. Dodano dalsze 8 ml izopropanolu, układ został doprowadzony do wrzenia i następnie przesączony. Nierozpuszczalny składnik stanowił produkt odwodnienia mający spektrograficzną różnicę w podczerwieni taką, jak różnica między półwodzianem (fig. 5) i monohydratem (fig. 6).

B. Jeden gram monohydratu zmieszano z 0,2 ml wody i 0,8 ml izopropanolu i następnie ogrzewano w kąpieli wodnej o temperaturze 100°C przez 4 minuty. Dodano dalsze 8 ml izopropanolu, układ doprowadzono do wrzenia, a następnie przesączono.

Nierozpuszczalny składnik stanowił pożądany produkt odwodnienia penicyliny o widmie w podczerwieni jak pokazano na fig. 9.

C. Dwa gramy monohydratu zmieszano z 0,6 ml  $H_2O$  i 6 ml nitrometanu. Układ ogrzewano do wrzenia i sączono. Nierozpuszczalny składnik ważył 600 mg i zawierał 1% wody, oznaczony metodą Karl'a Fischer'a.

D. Trzydzieści dziewięć gramów monohydratu ogrzewano z dodatkiem 30 ml izopropanolu plus 7,5 ml wody. Przy 40°C całość przekształciła się w roztwór. Przy 50°C roztwór stał się bardziej lepki, a substancja stała wytrąciła się między 50°C i 60°C. Dodano izopropanolu, aby uzyskać końcową objętość 200 ml, temperaturę doprowadzono do 47°C i mieszaninę przesączono. Nierozpuszczalny składnik zawierał 1% wody (Karl Fischer), i miał widmo w podczerwieni pokazane na fig. 9.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania nowych bezwodnych lub półwodnych krystalicznych penicylin syntetycznych zwłaszcza nowego związku o wzorze przedstawionym na rysunku w którym n jest liczbą całkowitą od 1 do 5, a m ma wartość od 1/2 do 0 z tym zastrzeżeniem, że gdy n jest równe 1, wówczas m jest mniejsze od 1/2, **znamienny tym**, że mieszaninę wody ewentualnie z dodatkiem rozpuszczalnika organicznego całkowicie mieszającego

5

10

15

20

25

30

się z wodą i uwodnionego związku o wzorze przedstawionym na rysunku w którym n jest liczbą całkowitą od 2 do 5 i m jest liczbą całkowitą większą lub równą 1 albo n jest równe 1, a m jest większe lub równe 1/2, wykazującą wartość pH 3,0—7,0, ogrzewa się do temperatury 40—100°C, po czym otrzymany związek suszy się.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się wodę stanowiącą przynajmniej 50% wagowych mieszaniny.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik organiczny mieszający się zasadniczo całkowicie z wodą dodaje się do mieszaniny po ogrzewaniu 40—100°C, po czym mieszaninę suszy się.

4. Sposób według zastrz. 3 i 4, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się etanol, propanol lub nitrometan.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ogrzewanie przeprowadza się w temperaturze 60 — 70°C i przy pH=5,0 — 5,5.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kryształy uwodnionego związku, w którym m oznacza wartość liczbową 1 lub większą od 1, ogrzewa się z parą wodną.

FIG.1

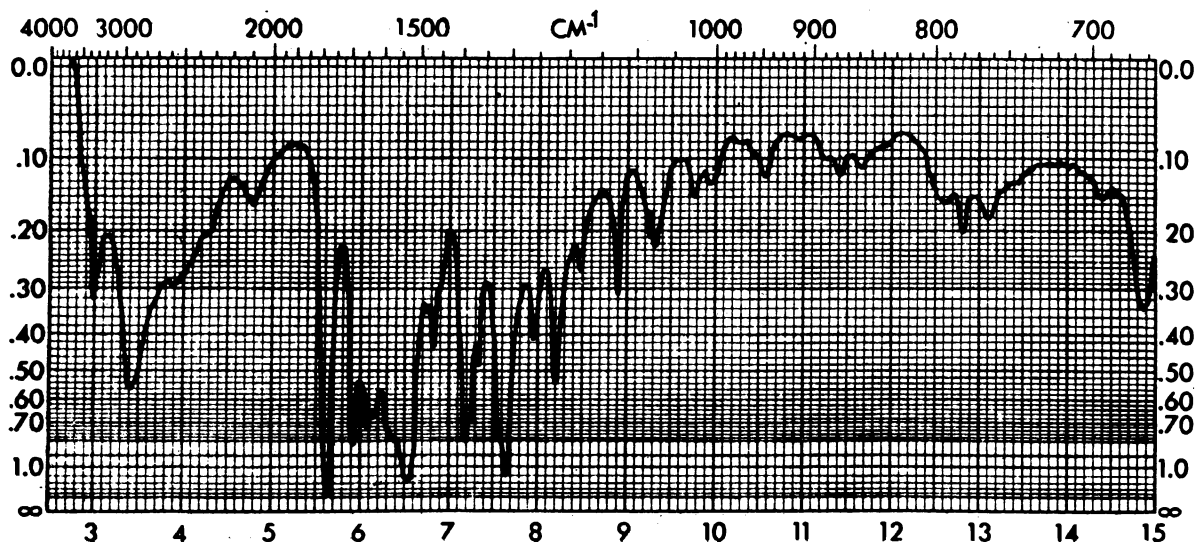


FIG 2.

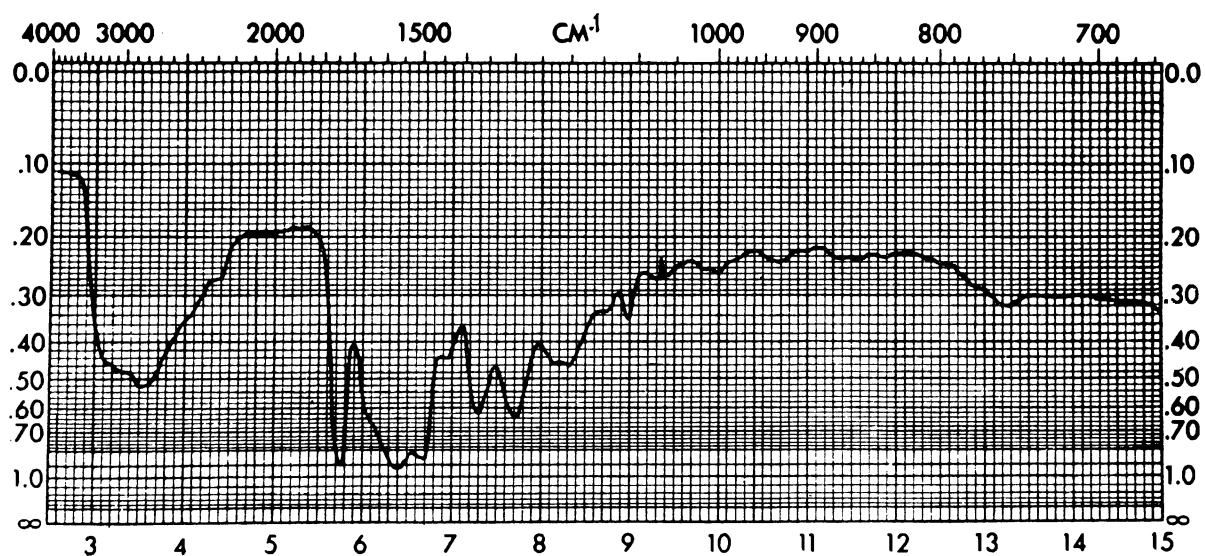


FIG.3.

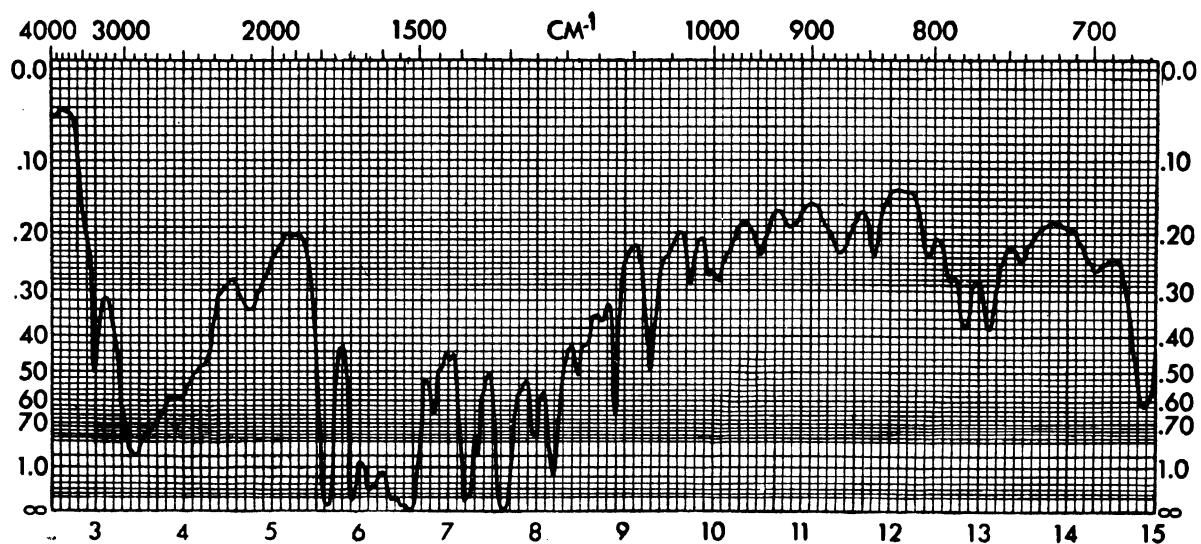


FIG.4.

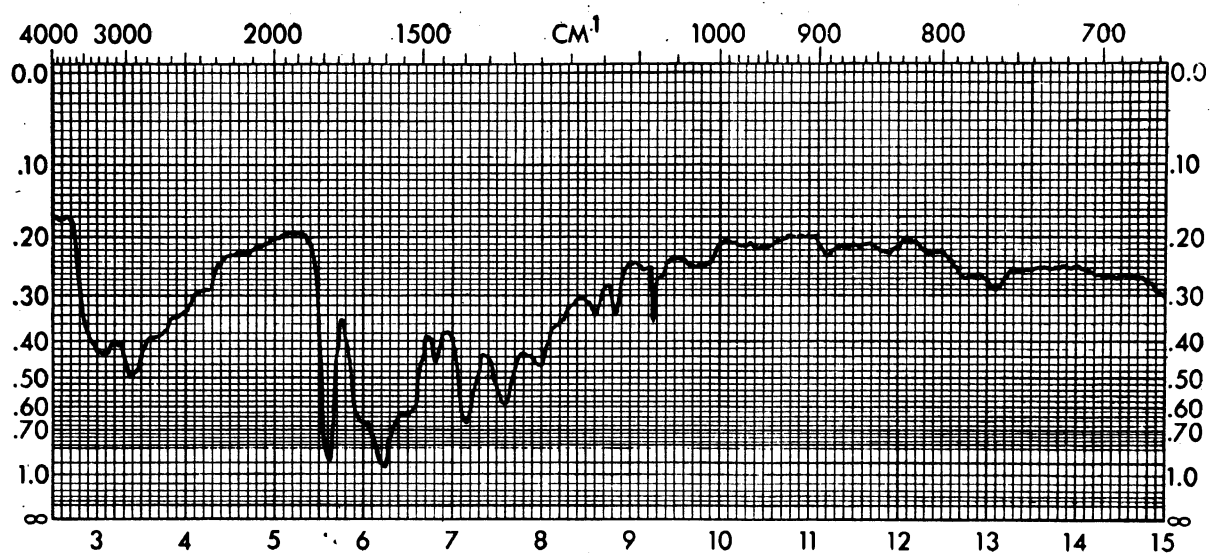


FIG.5.

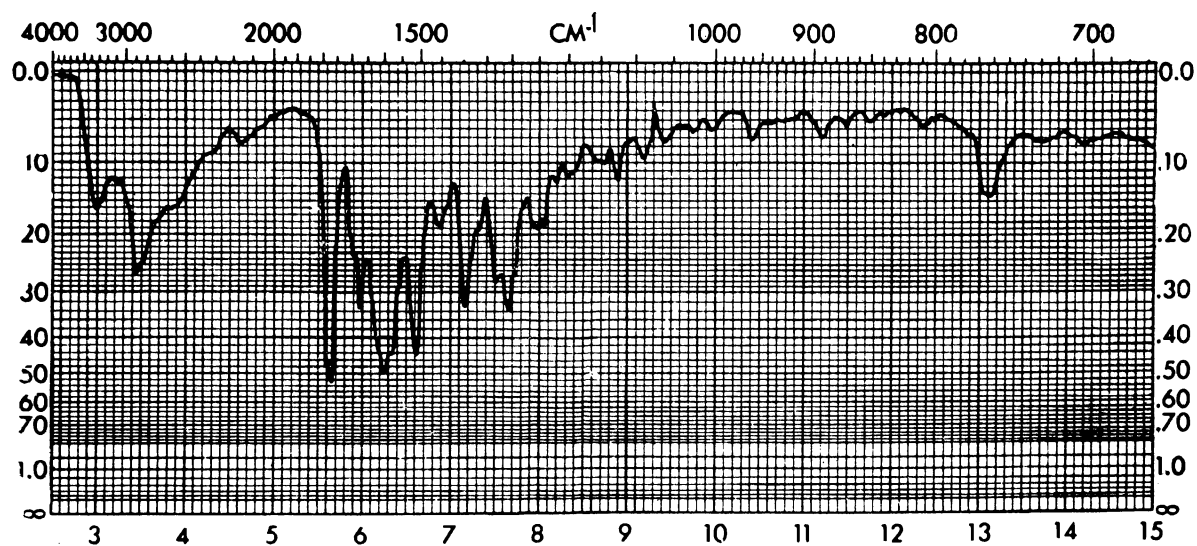


FIG.6.

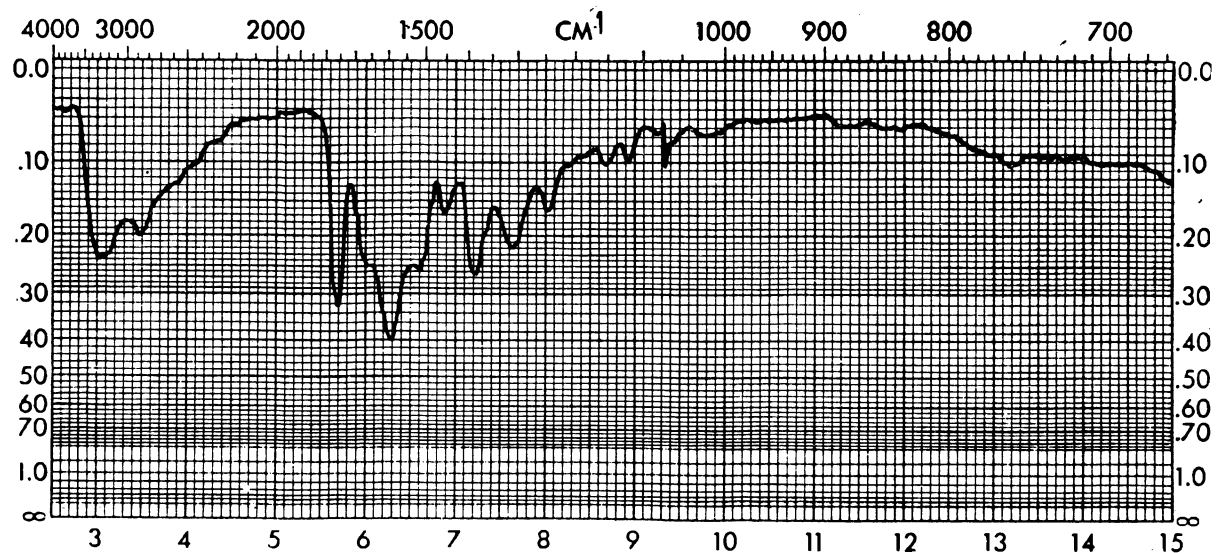


FIG.7.

