



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 295 852 A5

5(51) C 07 D 499/66
A 61 K 31:43

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 318 023 7 (22) 18.07.88 (44) 14.11.91

(71) siehe (73)

(72) Steimecke, Günter, Dr. rer. nat.; Lierath, Elke; Herudek, Doris; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat.; Decker, Karl-Ludwig, Dipl.-Jur., DE

(73) ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Acylureido-benzylpenicillinen und deren Salze

(55) Acylureido-benzylpenicillin; Azolid; Benztriazolid; Ampicillin; Piperacillin; Azlocillin; Mezlocillin

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acylureido-benzylpenicillinen der Formel I. Ampicillin, Natrium-Ampicillin, das Triethylammoniumsalz von Ampicillin oder der Trimethylsilylester von Ampicillin der Formel II wird mit dem Azolid der Formel III umgesetzt und danach die Trimethylsilyl-Schutzgruppe gegebenenfalls wieder abgespalten. Die Verbindung der Formel I mit M = H wird durch Neutralisation in die pharmazeutisch anwendbaren Salze überführt.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Acylureidobenzylpenicillinen der Formel I, wobei M Wasserstoff und ein nichttoxisches, pharmazeutisch anwendbares Kation, wie ein Alkalimetall, Erdalkalimetall, Ammonium, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Alkylreste substituiert sein kann, R Wasserstoff, ein niedriger Alkyl- oder Alkylsulfonyl-Rest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und n die Zahlen 1 oder 2 bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der Formel II, wobei Z die gleiche Bedeutung wie M hat, und zusätzlich eine Blockierungsgruppe für eine Carboxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III, wobei R und n die obige Bedeutung besitzen, umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel II, worin M Wasserstoff bedeutet, durch Neutralisationsverfahren in die pharmazeutisch anwendbaren Salze überführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Acylureido-benzylpenicillinen und deren Salze der Formel I. Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein breites antibakterielles Spektrum sowohl gegen gram-positive als auch gegen gram-negative Bakterien.

Eine besonders starke antibakterielle Aktivität entfaltet D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure gegenüber *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Proteus*-Vertretern.

Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind somit sehr gut geeignet zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten in der Human- und der Veterinärmedizin.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bereits bekannt. In der Patentschrift DD 117882 wird die Synthese von D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure aus Ampicillin, bzw. dessen reaktionsfähigen Abkömmlingen, wie beispielsweise dessen Salzen oder Estern, durch Umsetzung mit reaktiven Derivaten der Verbindung der Formel IV beschrieben. Als reaktive Derivate dieser Carbonsäure werden Säurehalogenide, Säureazide, Säurecyanide, gemischte Anhydride, aktive Ester und aktive Amide genannt. Dieses sind reaktive Derivate, welche normalerweise bei der Synthese von Säureamid-Verbindungen aus Carbonsäuren eingesetzt werden.

Im Falle aktiver Säureamide sind speziell N-Acylsaccharine, N-Acylimidazole, N-Acylbenzoylamide, N-Acyl-N,N'-dicyclohexylharnstoffe und Acylsulfonamide als reaktionsfähige Abkömmlinge obiger Carbonsäure in der Patentschrift DD 117882 benannt.

Ein großer Teil der aufgeführten reaktiven Derivate zeigt jedoch eine unzureichende Stabilität bei der Lagerung: Besonders das Säurechlorid zerfällt beim Stehen an der Luft relativ rasch und ist aus diesem Grunde zeitlich nur begrenzt verwendbar. Der Einsatz anderer Vertreter, wie der Säureazide oder der Säurecyanide ist auf Grund der von ihnen ausgehenden Gefahrenmomente, wie Explosionsgefahr und großer Giftigkeit für diese pharmazeutische Anwendung ausgeschlossen. In den Patentschriften DD 91497 und DD 91496 wird die Synthese von D- α -(1-Imidazolidin-2-onyl-carbonylamino)-benzylpenicillin als Natriumsalz aus Ampicillin und N-Chlorcarbonyl-imidazolidin-2-on oder aus 6-Aminopenicillansäure und dem Umsetzungsprodukt von D(-)-Phenylglycin und N-Chlorcarbonyl-imidazolidin-2-on beschrieben.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht in der Schaffung eines neuen Syntheseweges zur Herstellung von Acylureido-benzylpenicillinen und deren Salze ohne die oben genannten Nachteile eines reaktiven Derivates der Carbonsäure der Formel IV.

Die einzusetzende Verbindung soll reaktionsfähig, gut zugänglich, hinreichend lagerungsstabil und sich problemlos handhaben lassen.

Wesen der Erfindung

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man die erfindungsgemäßen Acylureido-benzylpenicilline der Formel I, wobei M ein Wasserstoffatom und ein nichttoxisches, pharmazeutisch anwendbares Kation, R ein niedriger Alkyl- oder Alkylsulfonyl-Rest mit ein bis vier Kohlenstoffatomen und n die Zahlen 1 oder 2 bedeuten, durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III, wobei R und n die obige Bedeutung besitzen, erhält.

Pharmazeutisch anwendbare Kationen sind beispielsweise Alkalimetalle, Erdalkalimetalle und Ammonium, welches gegebenenfalls durch ein oder mehrere gleiche oder verschiedene Alkylreste substituiert sein kann.

In der Formel II bedeutet Z Wasserstoff, M, welches die oben bereits aufgeführte Bedeutung besitzt, und eine Blockierungsfunktion für eine Carboxylgruppe.

Als Blockierungsfunktionen für eine Carboxylgruppe sind Ester bevorzugt, die sich in situ darstellen und nach Umsetzung mit der Verbindung der Formel III leicht wieder hydrolytisch abspalten lassen.

Als Blockierungsgruppen sind besonders siliciumhaltige Ester, wie beispielsweise der Trimethylsilylester, bevorzugt. Unter Bedingungen einer Aufarbeitung im Säuren oder durch Umsetzung mit niederen Alkoholen ist eine Abspaltung dieser Blockierungsfunktion gegeben.

Wird im Verlaufe der Umsetzung die Verbindung der Formel I, wobei M Wasserstoff bedeutet, erhalten, so wird diese Verbindung durch übliche Neutralisations-Verfahren in ihre pharmazeutisch anwendbaren Salze überführt.

Derartige Neutralisationsverfahren bestehen beispielsweise im Auflösen von D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylanino)-benzylpenicillin-Säure in einer wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat, Sterilfiltration und einer sich anschließenden Lyophilisierung. Man erhält auf diese Weise die Natriumsalze der Verbindung der Formel I.

Anstelle von Natriumhydrogencarbonat kann gegebenenfalls auch Natriumhydroxid verwendet werden.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel III kann beispielsweise mit Ampicillin, Ampicillin-Trihydrat, Natrium-Ampicillin, dem Triethylammoniumsalz von Ampicillin oder mit einem Ester von Ampicillin in einem organischen Lösungsmittel, in Wasser oder in Gemischen von organischen Lösungsmitteln mit Wasser im Temperaturbereich von -30°C bis $+80^{\circ}\text{C}$ gegebenenfalls in Gegenwart einer Base oder einer Pufferlösung vorgenommen werden.

Die Darstellung der Azolide der Formel (III) ist auf verschiedene Weise möglich:

Die Synthese von 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazino-1-carboxyl-1'-benztriazol der Formel III, wobei n 2 und R Ethyl bedeuten, ist durch Reaktion von Benztriazol-1-carboxylchlorid der Formel V mit 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin der Formel VI, wobei n 2 und R Ethyl bedeuten, in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart einer tertiären Base möglich.

Anstelle von 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin kann für die Umsetzung auch das Reaktionsprodukt von 1-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin mit Trimethylchlorsilan der Formel VII, wobei R Ethyl und n 2 bedeuten, eingesetzt werden.

Die Verwendung einer zusätzlichen tertiären Base ist dann für die obige Reaktion nicht erforderlich.

Die Darstellung von 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazino-1-carboxyl-1'-benztriazol der Formel III, wobei n 2 und R Ethyl bedeuten, ist ferner durch Umsetzung des aus der Verbindung der Formel IV sich ableitenden Säurechlorids, 4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carboxylchlorid, mit Benztriazol in Gegenwart einer Base oder mit dem Umsetzungsprodukt von Benztriazol mit Trimethylchlorsilan möglich.

Die Herstellung von Imidazolidin-2-on-1-carboxyl-1'-benztriazol der Formel III, wobei R Wasserstoff und n 1 bedeuten, kann durch Reaktion von Benztriazol-1-carboxylchlorid der Formel V mit trimethylsilyliertem Ethylenharnstoff der Formel VII, wobei R Wasserstoff und n 1 bedeuten, erfolgen.

Auf analogem Wege ist auch 3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carboxyl-1'-benztriazol der Formel III, wobei R Methylsulfonyl und n 1 bedeuten, zugänglich:

Hierzu wird Benztriazol-1-carboxylchlorid der Formel V mit der Verbindung VII, wobei R Methylsulfonyl und n 1 bedeuten, zur Reaktion gebracht.

Zur Umsetzung der die Trimethylsilyl-Gruppe enthaltenden Verbindungen der Formel VII mit Benztriazol-1-carboxylchlorid kommen wasserfreie organische Lösungsmittel zum Einsatz.

Die Darstellung der Trimethylsilyl-Verbindungen der Formel VII gelingt durch Reaktion der betreffenden Verbindung der Formel VI mit Trimethylchlorsilan in Gegenwart einer tertiären Base, wie beispielsweise Triethylamin, N-Methylmorpholin, Trimethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin, und Pyridin und dessen Substitutionsprodukten in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel.

Nach der Überführung der Verbindungen der Formel VI in die trimethylsilylierten Verbindungen der Formel VII arbeitet man vorteilhaft sofort weiter und setzt, ohne die Verbindungen der Formel VII in Substanz zu fassen, mit Benztriazol-1-carboxylchlorid der Formel V um:

Die dabei entstehenden Benztriazolide der Formel III kann man in Substanz isolieren.

Es ist aber auch möglich, auf ihre Isolierung zu verzichten, sofort mit einer Verbindung der Formel II umzusetzen, um im Ergebnis die Verbindungen der Formel I zu erhalten.

Bevorzugt ist der Temperaturbereich zwischen 0°C und $+40^{\circ}\text{C}$ für die Reaktion der Verbindung der Formel II mit der Verbindung der Formel III.

Als Basen werden gegebenenfalls tertiäre organische Basen wie Triethylamin, Trimethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, Pyridin und dessen Substitutionsprodukten, wie beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin, Tributylamin, Dimethylanilin, Diethylanilin oder anorganische Basen, wie die Hydroxide der Elemente der 1. oder 2. Hauptgruppe des Periodensystems der Elemente, oder quartäre Ammoniumhydroxide eingesetzt.

Arbeitet man in Wasser oder wasserhaltigen Lösungsmitteln, so werden die Basen in der Weise zugesetzt, daß die Umsetzung der Verbindung II mit der Verbindung III in einem pH-Bereich zwischen 6 und 10, vorzugsweise zwischen pH 7 und pH 9, erfolgt. Dieser pH-Bereich ist ebenfalls für den Einsatz von Pufferlösungen oder puffernd wirkender Stoffe, wie Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, geeignet.

Als organische Lösungsmittel sind besonders chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan und Dichlorethan zu nennen. Aber auch Dimethylformamid, Essigsäureester, insbesondere Ethylacetat, Dimethylacetamid, Tetrahydrofuran, Aceton, Dioxan und Diethylenglycoldimethylether sind einsetzbar, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser. Das Arbeiten ausschließlich in Wasser ist ebenfalls möglich.

Ausführungsbeispiele

Die IR-Spektren wurden aufgenommen an einem Specord IR-75, VEB Carl Zeiss Jena.

Beispiel 1

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure
1,44 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benzotriazol werden eingetragen in eine Suspension von 1,75 g Ampicillin und 1 g Natriumhydrogencarbonat in 30 ml Wasser. Man rührt bei Raumtemperatur 2 Stunden und filtriert anschließend von nicht umgesetzten Produkten ab. Man gibt anschließend 15 ml Essigsäureethylester zu und säuert die Reaktionslösung bis zu einem pH von 2,5 an und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur.

Die ausgefallene Substanz saugt man ab, wäscht mit Wasser und anschließend mit Essigsäureethylester und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Man erhält 1,5 g weiße Kristalle.

IR-Spektrum, Mineralölverreibung: 3430, 3300, 1780 (Beta-Lactam), 1745, 1710, 1690, 1675, 1520, 1320, 1210, 1200, 1005, 845, 720, 695 1/cm.

Dünnschichtchromatogramm, silufol UV 254; Platte zuvor mit Phosphatpuffer pH 7,0 imprägnieren und 30 Minuten bei 80°C trocknen,

Fließmittel: n-Butylacetat – n-Butanol – Essigsäure – Phosphatpuffer pH 7,0 (n/15 molar), ausgeschüttelt, = 20:3,6:10:6,

Auftrag: 10 Mikroliter einer 1%igen Lösung in Methanol, Detektion: UV, Iodkammer;

RF-Wert 0,26.

Beispiel 2

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium
1 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benzotriazol wird eingetragen in eine Lösung von 1,25 g Ampicillin-Natrium in 5 ml absolutem Dimethylformamid.

Man rührt die Mischung 20 Minuten bei Raumtemperatur, gibt anschließend 10 ml Methylenchlorid zu und fällt das Reaktionsprodukt schließlich durch langsame Zugabe von absolutem Ether unter Rühren.

Nach einer Stunde saugt man unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit ab und wäscht mit Methylenchlorid und trockenem Aceton.

Ausbeute: 1,6 g

IR-Spektrum, Kapillarfilm aus Methanol: 1765 (Beta-Lactam), 1715, 1675, 1610, 1515, 1455, 1390, 1365, 1185, 695 1/cm, identisch mit Piperacillin-Natrium

Beispiel 3

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure
2,9 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benzotriazol werden zu einer Lösung von 3,7 g Ampicillin-Natrium in 50 ml Wasser gegeben. Man rührt bei Raumtemperatur 3 Stunden und filtriert anschließend von nicht umgesetzten Produkten ab. Man setzt 20 ml Essigsäureethylester zu und säuert die Reaktionslösung bis zu einem pH von 2,5 an und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur.

Die ausgefallene Substanz saugt man ab, wäscht mit Wasser und anschließend mit Essigsäureethylester und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Man erhält von 4,1 g, weiße Kristalle.

Beispiel 4

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure
1,44 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benzotriazol werden eingetragen in eine Suspension von 2 g Ampicillin-Trihydrat und 1 g Natriumhydrogencarbonat in 30 ml Wasser.

Man rührt bei Raumtemperatur 2 Stunden und filtriert anschließend von nicht umgesetzten Produkten ab.

Man gibt anschließend 15 ml Essigsäureethylester zu und säuert die Reaktionslösung bis zu einem pH von 2,5 an und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Die ausgefallene Substanz saugt man ab, wäscht mit Wasser und anschließend mit

Essigsäureethylester und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Man erhält 1,5 g, weiße Kristalle.

Beispiel 5

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure
1,75 g Ampicillin und 1,65 ml Triethylamin werden unter Rühren in 15 ml Methylenchlorid gelöst. Anschließend tropft man unter Eiswasserkühlung 0,505 g Trimethylchlorsilan in 5 ml Methylenchlorid zu.

Nach 15 Minuten Rühren im Eiswasserbad werden 1,44 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benzotriazol eingetragen und eine Lösung von 1,4 ml Triethylamin in 10 ml Methylenchlorid zugegeben.

Man rührt bei 20 bis 25°C 3,5 Stunden, gibt 1 ml Methanol zu, rührt weitere 30 Minuten und engt das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum bei einer maximalen Badtemperatur von 30°C ein.

Der verbleibende Rückstand wird in 30 ml Wasser und 15 ml Essigsäureethylester aufgenommen und auf pH 2,5 eingestellt. Nach 2–3stündigem Rühren im Eiswasserbad wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser und Essigsäureethylester gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Man erhält 2 g eines weißen, kristallinen Reaktionsproduktes.

Beispiel 6

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium
D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure wird in der äquivalenten Menge einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung bei 0 bis 5°C unter Rühren gelöst.
Nach Sterilfiltration wird die Lösung lyophilisiert.

Beispiel 7

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium
0,2870 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonyl-1'-benztriazol und 0,450 g Ampicillin-Triethylammoniumsalz werden in 3 ml Dimethylformamid unter Rühren gelöst.
Bei 20 bis 25°C wird die Lösung 15 Minuten gerührt.
Anschließend gibt man 1 mmol Natrium-2-ethylhexanoat, hergestellt durch Verdampfen von 1 ml einer 1 molaren methanolischen Natrium-2-ethylhexanoat-Lösung im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer und Lösen des erhaltenen Rückstandes in 5 ml absolutem Methylenchlorid, zu.
Diese Lösung wird anschließend zum Reaktionsgemisch gegeben und man erhält eine klare Lösung.
Man gibt unter starkem Rühren portionsweise insgesamt etwa 20 ml Diethylether zu, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Man läßt 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, saugt ab und wäscht mehrmals mit Essigsäureethylester unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit.
Man trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.
Ausbeute: 0,535 g, nahezu quantitativ.
IR-Spektrum, Kapillarfilm aus Methanol: 1765 (Beta-Lactam), 1715, 1675, 1610, 1515, 1455, 1390, 1365, 1185, 695 1/cm.
Dünnschichtchromatogramm, silufol UV 254: Platte zuvor mit Phosphatpuffer pH 7,0 imprägnieren und 30 Minuten bei 80°C trocknen.
Fließmittel: n-Butylacetat – n-Butanol – Essigsäure – Phosphatpuffer pH 7,0 (n/15 molar), ausgeschüttelt, = 20:3,6:10:6,
Auftrag: 10 Mikroliter einer 1%igen Lösung in Methanol, Detektion: UV, Iodkammer;
RF-Wert 0,26
identisch mit Piperacillin-Natrium

Beispiel 8

D- α -(Imidazolidin-2-on-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium
0,2310 g Imidazolidin-2-on-1-carbonyl-1'-benztriazol und 0,450 g Ampicillin-Triethylammoniumsalz werden in 3 ml Dimethylformamid unter Rühren gelöst. Bei 20 bis 25°C wird die Lösung 30 Minuten gerührt.
Anschließend gibt man 1 mmol Natrium-2-ethylhexanoat, hergestellt durch Verdampfen von 1 ml einer 1 molaren methanolischen Natrium-2-ethylhexanoat-Lösung im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer und Lösen des erhaltenen Rückstandes in 5 ml absolutem Methylenchlorid, zu. Diese Lösung wird anschließend zum Reaktionsgemisch gegeben und man erhält eine klare Lösung.
Man gibt unter starkem Rühren portionsweise insgesamt etwa 20 ml Diethylether zu, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Man läßt 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, saugt ab und wäscht mehrmals mit Essigsäureethylester unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit.
Man trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.
Ausbeute: 0,4544 g, 93,98%.
IR-Spektrum, Kapillarfilm aus Methanol: 1775 (Beta-Lactam), 1715, 1650, 1595, 1540, 1480, 1400, 1275, 755, 690 1/cm.
Dünnschichtchromatogramm, silufol UV 254: Platte zuvor mit Phosphatpuffer pH 7,0 imprägnieren und 30 Minuten bei 80°C trocknen.
Fließmittel: n-Butylacetat – n-Butanol – Essigsäure – Phosphatpuffer pH 7,0 (n/15 molar), ausgeschüttelt, = 20:3,6:10:6,
Auftrag: 10 Mikroliter einer 1%igen Lösung in Methanol, Detektion: UV, Iodkammer;
RF-Wert 0,34.
identisch mit Azlocillin-Natrium

Beispiel 9

D- α -(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Natrium
1 mmol 3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-carbonyl-1'-benztriazol und 0,450 g Ampicillin-Triethylammoniumsalz werden in 3 ml Dimethylformamid unter Rühren gelöst.
Bei 20 bis 25°C wird die Lösung 30 Minuten gerührt.
Anschließend gibt man 1 mmol Natrium-2-ethylhexanoat, hergestellt durch Verdampfen von 1 ml einer 1 molaren methanolischen Natrium-2-ethylhexanoat-Lösung im Wasserstrahlvakuum am Rotationsverdampfer und Lösen des erhaltenen Rückstandes in 5 ml absolutem Methylenchlorid, zu. Diese Lösung wird anschließend zum Reaktionsgemisch gegeben und man erhält eine klare Lösung.
Man gibt unter starkem Rühren portionsweise insgesamt etwa 20 ml Diethylether zu, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt. Man läßt 15 bis 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, saugt ab und wäscht mehrmals mit Essigsäureethylester unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit.
Man trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.
Ausbeute: 0,50 g, 89% der Theorie
IR-Spektrum, Kapillarfilm aus Methanol: 1765 (Beta-Lactam), 1735, 1675, 1605, 1530, 1475, 1395, 1350, 1255, 1170, 1125, 980, 755, 700, 545, 520 1/cm.
Dünnschichtchromatogramm, silufol UV 254: Platte zuvor mit Phosphatpuffer pH 7,0 imprägnieren und 30 Minuten bei 80°C trocknen.

Fließmittel: n-Butylacetat – n-Butanol – Essigsäure – Phosphatpuffer pH 7,0 (n/15 molar), ausgeschüttelt, = 20:3,6:10:6,
Auftrag: 10 Mikroliter einer 1%igen Lösung in Methanol, Detektion: UV, Iodkammer;
RF-Wert 0,44
Identisch mit Mezlocillin-Natrium

Beispiel 10

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure
0,05 mol Ampicillin-Trihydrat, 200 ml Wasser, 15 g Natriumhydrogencarbonat und 90 g Essigsäureethylester werden bei 20 bis 25°C mit 15 g 80%igem 4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonyl-1'-benzotriazol unter Rühren versetzt. Nach etwa 20 Minuten hat sich das Azolid in der Reaktionslösung aufgelöst.

Man rührt insgesamt 30 Minuten und versetzt anschließend mit 2normaler Salzsäure bis pH 2, wobei die D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure ausfällt.

Nach 2stündigem Rühren wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 15 g, 58% der Theorie

IR-Spektrum, Kapillarfilm aus Methanol: 3025, 2965, 2930, 1775 (Beta-Lactam), 1710, 1675, 1510, 1455, 1390, 1360, 1185, 1005, 690 1/cm.

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 98,32%

davon Abbauprodukte: 0,805%

Wassergehalt: 3,22%

Beispiel 11

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure
0,05 mol Ampicillin-Trihydrat, 200 ml Wasser, 15 g Natriumhydrogencarbonat und 90 g Essigsäureethylester werden bei 20 bis 25°C mit 0,055 mol

4-Ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonyl-1'-benzotriazol unter Rühren versetzt. Nach etwa 20 Minuten hat sich das Azolid in der Reaktionslösung aufgelöst. Man rührt insgesamt 30 Minuten und versetzt anschließend mit 2normaler Salzsäure bei 0 bis 5°C bis pH 2, wobei die D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure ausfällt.

Nach 2stündigem Rühren wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 75% der Theorie

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 98,7%

davon Abbauprodukte: 1,05%

Wassergehalt: 3,3%

Beispiel 12

D- α -(Imidazolidin-2-on-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure
0,45 g Ethylenharnstoff werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 0,55 g Trimethylchlorsilan und 0,7 ml Triethylamin unter Rühren bei Zimmertemperatur zu.

Nach 15 Minuten werden 0,9 g Benzotriazol-1-carbonylchlorid eingetragen und das Rühren 15 Minuten fortgesetzt. Im Wasserstrahlvakuum wird die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von maximal 40°C zur Trockene gebracht und schließlich mit 20 ml Essigsäureethylester versetzt.

Man gibt eine Suspension von 2,1 g Ampicillin-Trihydrat und 0,8 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser zu und rührt bei etwa 15 bis 20°C 40 Minuten. Man filtriert und säuert das Filtrat unter Kühlung mit Eiswasser bis zu einem pH von 2,0 mit 2normaler Salzsäure an.

Man rührt etwa 2 Stunden nach und erhält nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Essigsäureethylester 1 g D- α -(Imidazolidin-2-on-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

IR-Spektrum, Mineralölverreibung: 3380, 1785 (Beta-Lactam), 1725, 1690, 1640, 1520, 1480, 1270, 1210, 1055, 750, 720, 640, 620 1/cm.

Dünnschichtchromatogramm, silufol UV 254; Platte zuvor mit Phosphatpuffer pH 7,0 imprägnieren und 30 Minuten bei 80°C trocknen.

Fließmittel: n-Butylacetat – n-Butanol – Essigsäure – Phosphatpuffer pH 7,0 (n/15 molar), ausgeschüttelt, = 20:3,6:10:6,

Auftrag: 10 Mikroliter einer 1%igen Lösung in Methanol, Detektion: UV, Iodkammer;

RF-Wert 0,34

identisch mit Azlocillin-Natrium

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 94,8%

davon Abbauprodukte: 1,9%

Wassergehalt: 4,0%

Beispiel 13

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylaminol)-benzylpenicillin-Säure

0,71 g 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert.

Man gibt 0,55 g Trimethylchlorsilan und 0,7 ml Triethylamin unter Rühren bei Zimmertemperatur zu.

Nach 10 Minuten werden 0,9 g Benzotriazol-1-carbonylchlorid eingetragen und das Rühren 25 Minuten fortgesetzt. Im Wasserstrahlvakuum wird die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von maximal 40°C zur Trockene gebracht und schließlich mit 20 ml Essigsäureethylester versetzt.

Man gibt eine Suspension von 2,1 g Ampicillin-Trihydrat und 0,9 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser zu und rührt bei etwa 15 bis 20°C 40 Minuten. Man filtriert und säuert das Filtrat unter Kühlung mit Eiswasser bis zu einem pH von 2,0 mit 2normaler Salzsäure an.

Man rührt etwa 2 Stunden nach und erhält nach Absaugen und Waschen mit Wasser und Essigsäureethylester 1,8 g D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin.

Beispiel 14

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

0,71 g 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 0,55 g Trimethylchlorosilan und 0,7 ml Triethylamin unter Rühren bei Zimmertemperatur zu. Nach 10 Minuten werden 0,9 g Benzotriazol-1-carboxylchlorid eingetragen und das Rühren 25 Minuten fortgesetzt.

Im Wasserstrahlvakuum wird die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von maximal 40°C zur Trockene gebracht.

Man gibt eine Lösung von 2,1 g Ampicillin-Trihydrat und 0,9 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser zu und rührt bei etwa 15 bis 20°C 40 Minuten. Man filtriert und säuert das Filtrat unter Kühlung mit Eiswasser bis zu einem pH von 2,0 mit 2normaler Salzsäure an.

Man rührt etwa 2 Stunden nach und erhält nach Absaugen und Waschen mit Wasser 2,1 g

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

Beispiel 15

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

0,71 g 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 0,7 ml Triethylamin unter Rühren bei Zimmertemperatur zu.

Danach werden 0,9 g Benzotriazol-1-carboxylchlorid eingetragen und das Rühren 25 Minuten fortgesetzt. Im Wasserstrahlvakuum wird die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von maximal 40°C zur Trockene gebracht.

Man gibt eine Lösung von 2,1 g Ampicillin-Trihydrat und 0,9 g Natriumhydrogencarbonat in 20 ml Wasser zu und rührt bei etwa 15 bis 20°C 40 Minuten. Danach filtriert man und säuert das Filtrat unter Kühlung mit Eiswasser bis zu einem pH von 2,5 mit 2normaler Salzsäure an.

Man rührt etwa 2–3 Stunden nach und erhält nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen über Phosphorpentoxid 2,2 g in Form weißer Kristalle.

Beispiel 16

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

0,71 g 1-Ethyl-2,3-dioxopiperazin werden in 20 ml Methylenchlorid suspendiert. Man gibt 0,7 ml Triethylamin unter Rühren bei Zimmertemperatur zu.

Danach werden 0,9 g Benzotriazol-1-carboxylchlorid eingetragen und das Rühren 25 Minuten fortgesetzt. Im Wasserstrahlvakuum wird die Reaktionslösung bei einer Badtemperatur von maximal 40°C zur Trockene gebracht.

Man gibt eine Lösung von 5 mmol Natrium-Ampicillin in 20 ml Wasser zu und rührt bei etwa 15 bis 20°C 40 Minuten. Danach filtriert man und säuert das Filtrat unter Kühlung mit Eiswasser mit 2normaler Salzsäure an.

Man rührt etwa 15 Minuten nach und erhält nach Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen über Phosphorpentoxid, 2,0 g Ausbeute.

Beispiel 17

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

0,0265 mol Ampicillin-Trihydrat werden in 50 ml Wasser suspendiert und auf 0 bis 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird unter Rühren eine Lösung von 1,06 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zugetropft.

Zu der entstehenden Lösung gibt man 1 g Natriumhydrogencarbonat und 50 ml Essigsäureethylester und 8,5 g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxyl-1'-benzotriazol unter Rühren. Man erwärmt auf 20°C.

Nach etwa 20 Minuten hat sich das Azolid in der Reaktionslösung aufgelöst. Man rührt insgesamt 30 Minuten und entfernt die Essigsäureethylesterphase, gibt anschließend erneut 100 ml Essigsäureethylester zu und versetzt schließlich mit 2normaler Salzsäure bis pH 2, wobei die

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure ausfällt.

Nach 2stündigem Rühren wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester mehrfach gründlich nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 10,2 g, 74,5% der Theorie

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 98,65%

davon Abbauprodukte: 0,85%

Wassergehalt: 3,12%

Beispiel 18

D- α -(Imidazolidin-2-on-1-carboxylamino)-benzylpenicillin-Säure

0,0265 mol Ampicillin-Trihydrat werden in 50 ml Wasser suspendiert und auf 0 bis 5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird unter Rühren eine Lösung von 1,06 g Natriumhydroxid in 50 ml Wasser zugetropft.

Zu der entstehenden Lösung gibt man 1 g Natriumhydrogencarbonat und 50 ml Essigsäureethylester und 0,028 mol Imidazolidin-2-on-1-carboxyl-1'-benzotriazol unter Rühren. Man erwärmt auf 20°C.

Nach etwa 80 Minuten hat sich das Azolid in der Reaktionslösung aufgelöst. Man rührt insgesamt 100 Minuten, saugt durch eine Fritte und entfernt die Essigsäureethylesterphase, gibt anschließend erneut 100 ml Essigsäureethylester zu und versetzt schließlich mit 2normaler Salzsäure bis pH 2, wobei die Azlocillin-Säure ausfällt.

Nach 2stündigem Rühren wird abgesaugt, mit Essigsäureethylester mehrfach gründlich nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 70% der Theorie

Beispiel 19

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure

13,1g Benztriazol und 1 g Natriumhydrogencarbonat werden in einer Mischung von 50ml Essigsäureethylester und 150ml Wasser suspendiert.

Man kühlt auf 0 bis 5°C und trägt unter Rühren 25g gepulvertes 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylchlorid ein und rührt bei 0 bis 5°C 15 Minuten kräftig, wobei das Azolid sich abscheidet.

Unterdessen werden 40,3g Ampicillin-Trihydrat bei 0 bis 5°C in 200ml Wasser suspendiert und durch langsame Zugabe von 100ml 1normaler Natronlauge in Lösung gebracht.

Innerhalb von einer Minute tropft man die Lösung von Ampicillin-Natrium zur gerührten Suspension des Azolides zu, erwärmt auf 15°C, und läßt insgesamt 45 Minuten reagieren.

Danach trennt man die Essigsäureethylester-Phase ab, gibt 200ml Essigsäureethylester zu und säuert mit 2normaler Salzsäure bis pH 2 an. Bei Raumtemperatur rührt man noch 3 Stunden, saugt ab, wäscht viermal jeweils mit Wasser und Essigsäureethylester und trocknet im Vakuum über Phosphorpentoxid.

Ausbeute: 21,5g, 41,6% der Theorie

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 97,5%

davon Abbauprodukte: 1,27%

Wassergehalt: 3,52%

Beispiel 20

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure

In einem 500ml Dreihalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer, werden 12,27g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-carbonylchlorid in 60ml trockenem Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur eine Lösung bestehend aus 80ml Methylenchlorid, 7,14g Benztriazol und 6,57g Triethylamin innerhalb von 30 Minuten zugetropft.

20 Minuten wird bei Raumtemperatur nachgerührt und eine weitere Stunde bei 0 bis 5°C unter Eiswasser-Kühlung, wobei ein Teil des gebildeten Triethylaminhydrochlorids auskristallisiert. Anschließend wird im Vakuum am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel verdampft. Zum verbleibenden Rückstand werden etwa 20ml trockenes Aceton gegeben und der Kolbeninhalt erneut im Vakuum zur Trockene gebracht. Zu diesem Rückstand werden 40ml eisgekühlte, 2normale Salzsäure zugesetzt. Man beläßt den Kolben 5 Minuten im Eiswasserbad, wobei das gebildete Benztriazolid auskristallisiert. Es wird abgesaugt und dreimal mit jeweils etwa 20ml destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator am Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 12,93g, 75,04% der Theorie

Schmelzpunkt: 188 bis 196°C

Dieses Benztriazolid kann ohne weitere Reinigung als Rohprodukt eingesetzt werden:

Dazu werden 12,09g Ampicillin-Trihydrat in 60ml Wasser in einem 750-ml-Sulfierkolben suspendiert und unter Rühren auf 0 bis 5°C abgekühlt. Zu dieser Suspension wird eine gekühlte Lösung, bestehend aus 30ml destilliertem Wasser und 1,2g

Natriumhydroxid zugetropft.

In die gebildete Ampicillin-Natrium-Lösung werden 2,77g Natriumhydrogencarbonat eingetragen und 15ml

Essigsäureethylester zugesetzt.

Anschließend trägt man 9,48g Benztriazolid ein und erwärmt auf +10 bis +15°C, wobei nach etwa 30 Minuten die Acylierungsreaktion beendet ist. Die Essigesterphase wird abgetrennt und die Reaktionslösung erneut mit 60ml

Essigsäureethylester versetzt.

Man erwärmt auf Raumtemperatur und säuert mit etwa 25ml 2normaler Salzsäure unter starkem Rühren bis pH 2,0 an, wobei die gebildete feinkristalline, nahezu weiße Säure nach 2 Stunden Rühren ausgefallen ist. Man saugt ab, wäscht gründlich jeweils dreimal mit je 20ml destilliertem Wasser und Essigsäureethylester.

Nach Trocknung erhält man 11,7g, 75,4% der Theorie

Gehalt, bezogen auf wasserfreie Substanz: 98%

davon Abbauprodukte: 1,4%

Wassergehalt: 3,1%

Beispiel 21

D- α -(4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure

In einem 500ml Dreihalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer, werden 12,27g 4-Ethyl-2,3-dioxo-piperazin-1-carbonylchlorid in 60ml trockenem Methylenchlorid gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung bestehend aus 80ml Methylenchlorid und 0,06 mol Trimethylsilyl-benztriazol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Das Trimethylsilyl-benztriazol wird hergestellt durch Reaktion von 7,14g Benztriazol und 6,2g Triethylamin in 70ml Toluol mit 6,5g Trimethylchlorsilan, gelöst in 20ml Toluol, bei 20 bis 25°C und 20 Minuten Nachrühren. Das dabei ausfallende Triethylamin-hydrochlorid wird abgesaugt und mit Toluol gewaschen und die Filtrate im Wasserstrahlvakuum am

Rotationsverdampfer eingeengt. Der verbleibende Rückstand besteht aus rohem Trimethylsilyl-benztriazol. Am Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum verdampft. Zum verbleibenden Rückstand werden etwa 20ml trockenes Aceton gegeben und der Kolbeninhalt erneut im Vakuum zur Trockene gebracht.

Zu diesem Rückstand werden 40ml eisgekühlte, 2normale Salzsäure zugesetzt.

Man beläßt den Kolben 5 Minuten im Eiswasserbad, wobei das gebildete Benztriazolid auskristallisiert. Es wird abgesaugt und dreimal mit jeweils etwa 20ml destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator am Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 13,1g, 76% der Theorie

Schmelzpunkt: 190 bis 195°C.

Dieses Benztriazolid kann ohne weitere Reinigung als Rohprodukt eingesetzt werden:

Umsetzung mit Ampicillin, siehe Beispiel 20.

Beispiel 22

D- α -(Imidazolidin-2-on-1-carbonylamino)-benzylpenicillin-Säure

In einem 500-ml-Dreihalskolben, ausgerüstet mit Rührer, Tropftrichter und Thermometer, werden 8,9g Imidazolidin-2-on-1-carbonylchlorid in 60 ml trockenem Methylenchlorid suspendiert und bei Raumtemperatur eine Lösung bestehend aus 80 ml Methylenchlorid, 7,14g Benzotriazol und 6,57 g Triethylamin innerhalb von 30 Minuten zugetropft.

20 Minuten wird bei Raumtemperatur nachgerührt und eine weitere Stunde bei 0 bis 5°C unter Eiswasser-Kühlung, wobei ein Teil des gebildeten Triethylaminhydrochlorids auskristallisiert. Anschließend wird im Vakuum am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel verdampft. Zum verbleibenden Rückstand werden etwa 20 ml trockenes Aceton gegeben und der Kolbeninhalt erneut im Vakuum zur Trockene gebracht. Zu diesem Rückstand werden 40 ml eisgekühlte, 2normale Salzsäure zugesetzt. Man beläßt den Kolben 5 Minuten im Eiswasserbad, wobei das gebildete Benzotriazolid auskristallisiert. Es wird abgesaugt und dreimal mit jeweils etwa 20 ml destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator am Wasserstrahlvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

Ausbeute: 11,8g, 85% der Theorie.

Schmelzpunkt: 168 bis 172°C

Dieses Benzotriazolid kann ohne weitere Reinigung als Rohprodukt eingesetzt werden:
siehe hierzu Beispiel 18

Formeln

