

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y 100 273

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 24.06.76 (P. 190696)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.². C07D 499/14

Zgłoszenie ogłoszono: 09.05.77

Opis patentowy opublikowano: 29.11.1980

Twórcy wynalazku: Irena Buśko-Oszczapowicz, Jerzy Cieślak, Jacek Kulak,
Hanna Zakrzewska-Karniewicz, Przemysław Lenkowski

Uprawniony z patentu : Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa;
Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania krystalicznej soli sodowej lub potasowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego do iniekcji

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania krystalicznej soli sodowej lub potasowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o wzorze przedstawionym na rysunku, nadających się do celów iniekcyjnych.

Otrzymywane sposobem według wynalazku sole, podobnie jak wolny kwas 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowy, odznaczają się silnym działaniem antybiotycznym wobec chorobotwórczych szczepów *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* przy jednoczesnej bardzo niskiej toksyczności. Ponadto wykazują one wysoką trwałość w postaci stałej, wyższą od trwałości wolnego kwasu. Przykładowo sól sodowa zawierająca 2,4% wilgoci, ogrzewana w temperaturze 85°C w ciągu trzech dni, ulega rozkładowi w nieznacznym stopniu to jest o 5,1% zaś po trzech miesiącach przechowywania w temperaturze 45°C spadek jej aktywności wynosi 5,6%.

Natomiast wolny kwas o podobnej zawartości wilgoci, przechowywany w identycznym czasie w temperaturze 85°C, ulega prawie całkowitej inaktywacji, zaś po trzech miesiącach w 45°C jego rozkład wynosi – 20,5%. Z tych też względów sole otrzymywane według wynalazku, mogą znaleźć zastosowanie jako leki antybiotyczne dla ludzi i zwierząt do zwalczania zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

Znany sposób otrzymywania soli o wzorze przedstawionym na rysunku, (polski opis patentowy 88085) polega na reakcji wolnego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego z wodorotlenkiem sodu lub potasu w roztworze wodnym lub wodno-alkoholowym, z którego następnie wyodrębnia się sól przez liofilizację lub przez dodanie organicznych rozpuszczalników. Sposób ten wymaga prowadzenia procesu w niskich temperaturach i związany jest z możliwością miejscowego przealkalizowania mieszaniny reakcyjnej, zwłaszcza przy niezbyt energicznym mieszaniu, co może spowodować pojawienie się niekorzystnych produktów rozkładu.

Sposobem według wynalazku krystaliczną sól sodową lub potasową kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego do iniekcji o wzorze 1 otrzymuje się w wyniku działania na wolny kwas 6-(N,N-1',6'-hek-

sylenoformamidyno)-penicylanowy aminy drugorzędowej lub trzeciorzędowej, takiej jak dwumetyloamino lub trójetyloamina i następnie soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego, bądź też działania wodorotlenku sodowego lub potasowego. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalnikach organicznych typu estrów lub ketonów, takich jak octan etylu lub aceton lub w ich mieszaninie z niższymi alkoholami alifatycznymi, zawierającymi od dwóch do czterech atomów węgla. Po dodaniu soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylokapronowego albo wodorotlenku sodowego lub potasowego następuje szybka krystalizacja soli o wzorze 1 w postaci drobnych igieł. Sole te następnie sączy się, przemywa, suszy i wyjaławia przez krystalizację z roztworu wodno-etanolowego w warunkach jałowych lub znanymi sposobami. Opisany proces przebiega najkorzystniej w obecności niewielkiej ilości wody do około 6% w przeliczeniu na objętość mieszaniny reakcyjnej, natomiast zastosowanie bezwodnych warunków powoduje wydzielanie się soli w postaci trudnej do sączenia.

Zaletą wynalazku jest otrzymywanie soli z dużą wydajnością i o wysokiej czystości w sposób szybki i ekonomiczny. Obecność niewielkiej ilości wody w procesie wytwarzania soli o wzorze 1 umożliwia użycie do reakcji uwodnionego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, występującego najczęściej w postaci dwu- lub trójwodzianu. Ponadto zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość przeprowadzenia w sól surowego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o dość niskiej czystości, gdyż obecność zanieczyszczeń znajdujących się w surowym kwasie 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowym, nie zakłóca przebiegu omawianego procesu i pozwala na otrzymanie soli o czystości przewyższającej czystość kwasu wyjściowego.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek:

Przykład I. 6,9 g surowego, uwodnionego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o zawartości wody 11% i o czystości 84% według oznaczeń jodometrycznych, zawierającego 5,8 g 100% kwasu (0,018 m) zawieszono w 100 ml octanu etylu, następnie dodano 1,88 ml dwuetyloaminy (0,018 m) i mieszano w ciągu 2–5 minut aż do całkowitego rozpuszczenia kwasu. Do uzyskanego roztworu dodano roztwór 2,95 g (0,018 m) soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego w 35 ml octanu etylu w celu rozpoczęcia już po kilku minutach krystalizacji soli w postaci drobnych, błyszczących igieł. Mieszanie kontynuowano w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej a następnie w ciągu 2 godzin w temperaturze 0–5°C. Uzyskaną sól odsączono, przemyto 2X20 ml octanu etylu i wysuszono na powietrzu. Otrzymano 5,9 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 95,3% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 7,2%, zawartość sodu w przeliczeniu na substancję bezwodną – 6,55%, czystość według oznaczeń jodometrycznych – 97,3%, czystość według oznaczeń mikrobiologicznych – 96,0%, widmo w podczerwieni w zakresie 1800–1600 cm⁻¹; 1760 cm⁻¹ (C=O β-laktamowy), 1630 cm⁻¹ (C=N), 1600 cm⁻¹ (COONa); widmo nmr zapisane przy 60 MHz w D₂O; (δppm) 1,4–2,0 (m, 6H, CH₃/2), 2,25–3,7 (m, 4H, CH₂-N-CH₂), 4,22 (s, H C₃); 5,2d, H, 5,56d, H, (J=4 C₅ i C₆), 7,68 (s, H, N-CH=N); [α]_D²⁰ = 302° (c=1, H₂O).

Przykład II. 5,8 g (0,018 m) bezwodnego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego o czystości 98,5% zawieszono w 100 ml octanu etylu, następnie dodano 1,88 ml dwuetyloaminy (0,018 m) oraz 1,5 ml wody i postępowano dalej jak w przykładzie I. Otrzymano 6,0 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 97,9% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 6,9%; [α]_D²⁰ = 305° (c=1, H₂O); czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 98,1%.

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, lecz z zastosowaniem trójetyloaminy zamiast dwuetyloaminy, otrzymano 5,9 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 95,3% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 7,2%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną 96,9%; [α]_D²⁰ = 300° (c=1, H₂O).

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I z zastosowaniem acetonu zamiast octanu etylu otrzymano 5,5 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 89% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 7,4%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 96,5%; [α]_D²⁰ = 298° (c=1, H₂O).

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie II z zastosowaniem do rozpuszczania soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego zamiast 35 ml octanu etylu roztworu, składającego się z 30 ml octanu etylu i 5 ml izopropanolu, otrzymano 5,97 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 96,4% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 7,1%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną 97,8%; [α]_D²⁰ = 300°.

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I z zastosowaniem do rozpuszczenia soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego zamiast 35 ml octanu etylu roztworu, składającego się z 30 ml octanu etylu i 5 ml n-butanolu, otrzymano 5,85 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 94,5% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 6,95%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 97,1%; [α]_D²⁰ = 305° (c=1, H₂O).

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I lecz z zastosowaniem zamiast soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego 0,018 m soli potasowej tego kwasu, otrzymano 5,5 g soli potasowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 85,0% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 6,8%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 96,9%; $[\alpha]_D^{20} = 295^\circ$ ($c=1$, H_2O); widmo w podczerwieni w zakresie $1800-1600\text{ cm}^{-1}$: 1755 cm^{-1} ($C=O$, β -laktamowy), 1625 cm^{-1} ($C=N$) i 1600 cm^{-1} ($COONa$).

Przykład VIII. 69 g surowego, uwodnionego kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, zawierającego 58 g (0,18 m) 100% kwasu, zawieszono w 100 ml octanu etylu, następnie dodano 18,8 ml (0,18 m) dwumetyloaminy i po rozpuszczeniu kwasu dodano roztwór 7,2 g (0,18 m) wodorotlenku sodowego w 150 ml n-butanolu. W wyniku reakcji następuje krystalizacja soli sodowej w postaci drobnych igieł. Otrzymano 54 g soli sodowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowego, co stanowi 87,2% wydajności teoretycznej. Zawartość wody – 7,1%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 95,3%; $[\alpha]_D^{20} = 297^\circ$ ($c=1$, H_2O).

Przykład IX. 50 g soli sodowej otrzymanej według przykładów I–VIII rozpuszczono w warunkach jałowych w 100 ml roztworu woda-alkohol etylowy (1:5) o temperaturze 40°C i przesączono; do przesączu dodano porcjami w ciągu dwóch godzin 2 litry acetonu i pozostawiono do krystalizacji w warunkach jałowych w temperaturze 0° w ciągu 18 godzin. Wytrącony osad przemyto acetonem ($2 \times 150\text{ ml}$) i suszono w suszarni próżniowej. Otrzymano 43 g jałowej soli sodowej nadającej się do iniekcji. Wydajność krystalizacji – 86,0%; zawartość wody – 1,18%; czystość według oznaczeń jodometrycznych w przeliczeniu na substancję bezwodną – 99,1%; zawartość sodu – 6,5%; $[\alpha]_D^{20} = 308^\circ$ ($c=1$, H_2O).

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania krystalicznej soli sodowej lub potasowej kwasu 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)penicylanowego do iniekcji o wzorze przedstawionym na rysunku, znamienny tym, że kwas 6-(N,N-1',6'-heksylenoformamidyno)-penicylanowy poddaje się reakcji z aminą drugorzędową lub trzeciorzędową, taką jak dwumetyloamina lub trójetyloamina, a następnie z solą sodową lub potasową kwasu 2-etylokapronowego, bądź z wodorotlenkiem sodowym lub potasowym w rozpuszczalnikach organicznych typu estrów lub ketonów, takich jak octan etylu lub aceton albo w ich mieszaninie z niższymi alkoholami alifatycznymi, zawierającymi od dwóch do czterech atomów węgla, w obecności niewielkiej ilości wody do około 6% w przeliczeniu na objętość mieszaniny reakcyjnej i następnie wydzieloną sól sączy się, przemywa, suszy i wyjaławia w roztworze wodno-etanolowym w warunkach aseptycznych lub wyjaławia znanymi sposobami.

