

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

91083

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.07.73 (P. 163852)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP
C07d 99/22

Int. Cl.²
C07D 499/08



Twórcy wynalazku: Barbara Stefańska, Iwona Barska, Edward Borowski,
Wojciech Gruszecki

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania estrów penicylin z α, α' -dwuhydroksyeterem

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów penicylin z α, α' -dwuhydroksyeterem o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza fenyloacetyl, fenoksyacetyl, fenyloalonyl, alfa-aminofenyloacetyl z ochronioną lub wolną grupą aminową lub 3-(2-chlorofenylo)-5-metylo-4-izoksazolil, zaś A oznacza zasadniczą część antybiotyku o wzorze 2.

Dotychczas znane są różne estry tych antybiotyków, jak acyloksymetylowe, charakteryzujące się tym, że pod wpływem enzymów zawartych między innymi w osoczu krwi nabywają one aktywności antybiotycznej takiej, jaką posiada antybiotyk z wolną grupą karboksylową. Estry takie można stosować w wypadkach niestabilności antybiotyku w środowiskach kwaśnych, zwłaszcza przy stosowaniu doustnym i stosować na równi z antybiotykami z wolną grupą karboksylową, czy też w postaci ich soli. W tym przypadku estry są odporniejsze na środowisko soków żołądkowych i przechodzą do innych organów w postaci niezmienionej.

Estry acyloksymetylowe ulegają w osoczu krwi hydrolizie do czynnej postaci antybiotyku. Należy dodać, że estry acyloksymetylowe tych antybiotyków nie wykazują aktywności biologicznej in vitro bez dodania enzymów hydrolizujących, co jest ich niewątpliwą wadą, bowiem bez obecności hydrolaz występujących w surowicy krwi nie posiadają właściwości antybiotycznych.

Sposób otrzymywania estrów penicylin z α, α' -dwuhydroksyeterem o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza fenyloacetyl, fenoksyacetyl, fenyloalonyl, alfa-aminofenyloacetyl z ochronioną lub wolną grupą aminową lub

2

3-(2-chlorofenylo)-5-metylo-4-izoksazolil, zaś A oznacza zasadniczą część antybiotyku o wzorze 2, według wynalazku polega na tym, że na antybiotyk o wzorze 3, w którym R i A mają podane wyżej znaczenie lub jego sól działa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, względnie w roztworze wodnoorganicznym, w obecności zasad jak trzeciorzędowa amina, korzystnie przy pH 7-8, związkami o wzorze 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, zaś uzyskany ester izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami.

Estry według wynalazku, zachowując w pełni własności innych estrów, stosowanych w ochronie grupy karboksylowej w tych antybiotykach, posiadają dodatkową zaletę, polegającą na ich pełnej aktywności mikrobiologicznej, zarówno w obecności hydrolaz osocza jak i bez nich. Jest wysoce prawdopodobne, że aparat enzymatyczny drobno-ustroju samoistnie powoduje hydrolizę tego estru do czynnej formy antybiotyku. Stwarza to nowe podejście do problemu ochrony grupy karboksylowej w tych antybiotykach i pełne wyeliminowanie konieczności odblokowywania grup ochronnych.

Przedmiot wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

Przykład I. Do roztworu 3,75 g (10 mmoli) soli potasowej kwasu 6-fenyloacetoamidopenicylanowego w 30 ml acetonu i 10 ml wody dodaje się 0,5 ml (7 mmoli) estru dwuchlorometylowego oraz 0,2 g kwaśnego węgla potasu i miesza przez 5 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się aceton pod próżnią, ekstrahuje pozostałość octanem etylu, ekstrakt przemycza 5% roztworem kwaśnego węgla sodu, następnie wodą i suszy. Po

odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość przemycia się eterem naftowym i krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru, następnie octanu etylu i eteru. Otrzymuje się dwueter α,α' -dihydroksy eteru metylowego (kwasu 6-fenylacetamidopenicylanowego) o temperaturze topnienia 157 – 159°C, w ilości 2,2 g – 60% wydajności.

Widmo w podczerwieni (IR) wykazuje następującą absorpcję w μ : 5,58; 5,70 i 5,9 (odpowiednio dla grup karbonylowych β – laktamu, estrowego i amidowego). Widmo otrzymane metodą magnetycznego rezonansu jądowego (NMR) w CDCl_3 wykazuje następujące pasma: τ : 2,77 (s, 5H, aromat H); 3,72 (d, 1H, NH); 4,37 – 4,77 (m, 4H, C_5H , C_6H , O- CH_2); 5,69 (s, 1H, C_3H); 6,46 (s, 2H, CH_2); 8,62 (s, 6H, gem- CH_3).

Przykład II. Do roztworu 3,8 g (10 mmoli) soli potasowej kwasu 6-fenoksyamidopenicylanowego w 30 ml acetonu i 10 ml wody dodaje się 1,4 g (7 mmoli) eteru dwubromometylowego, 0,2 g kwaśnego węgla potasu i miesza się 4 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odparowuje się aceton pod próżnią, ekstrahuje pozostałość octanem etylu, ekstrakt przemycia 5% roztworem kwaśnego węgla sodu, następnie wodą i suszy siarczanem magnezu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod próżnią, pozostałość przemycia się eterem naftowym i krystalizuje z mieszaniny benzenu i eteru, a następnie octanu etylu i eteru. Otrzymuje się dwueter α,α' -dihydroksy eteru metylowego kwasu 6-fenoksyamidopenicylanowego o temperaturze topnienia 76°C w ilości 2,3 g – 65% wydajności IR: 5,58; 5,67 i 5,90 (odpowiednio dla grup karbonylowych β – laktamu, estrowego i amidowego). NMR (roztwór CDCl_3); 2,65 – 3,22 (m, 6H, aromat H, NH); 4,25 – 4,53 (m, 4H, C_5H , C_6H , C- CH_2); 4,85 (s, 3H, - CH_2 , C_3H); 8,47 i 8,56 (2s, 6H gem CH_3).

Przykład III. Analogicznie, jak w przykładach I i II, sól sodową kwasu 3-(2-chlorofenyl)-5-metylo-4-izoksa-

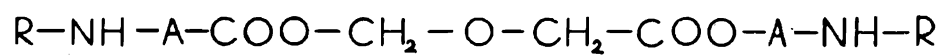
zolokarboksylowego przeprowadza się w dwueter dihydroksyeteru, który wykazuje typową absorpcję w podczerwieni w zakresie 5,60, 5,68 i 5,94 μ .

Przykład IV. Analogicznie, jak w przykładach poprzednich otrzymuje się ester z soli sodowej kwasu N-benzylloksykarbonyloaminofenylacetamidopenicylanowego i dwuchloroeteru metylowego. Produkt końcowy wyizolowany z wydajnością 85% charakteryzował się widmem w podczerwieni w postaci szerokiego pasma absorpcji w zakresie 5,60 – 5,90 μ .

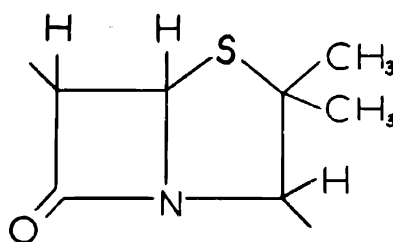
Przykład V. Ester otrzymany w przykładzie IV poddaje się hydrogenolizie katalitycznej na palladzie osadzonym na węglu aktywnym w roztworze kwasu octowego. Po odsączeniu katalizatora i odparowaniu próżniowym rozpuszczalnika otrzymuje się ester ampicyliny w postaci octanu. Ester ten wykazuje absorpcję w podczerwieni w zakresie 5,61, 5,68 i 5,94 μ oraz wybarwia się ninhydryną na chromatogramie.

Zastrzeżenie patentowe

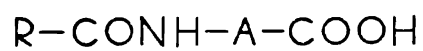
Sposób otrzymywania estrów penicylin z α,α' -dihydroksyeterem o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza fenylacetyl, fenoksyacetyl, fenylomalonyl, alfa-aminofenylacetyl z ochronioną lub wolną grupą aminową lub 3-(2-chlorofenyl)-5-metylo-4-izoksazolil, zaś A oznacza zasadniczą część antybiotyku o wzorze 2, **znamienny tym**, że na antybiotyk o wzorze 3, w którym R i A mają podane wyżej znaczenie lub jego sól działa się w środowisku rozpuszczalnika organicznego, względnie w roztworze wodnoorganicznym, w obecności zasad jak trzeciorzędowa amina, korzystnie przy pH 7–8, związkami o wzorze 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, korzystnie chloru, zaś uzyskany ester izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami.



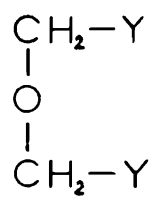
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4