



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.VII.1965 (P 110 152)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 18.III.1968

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

99/14

UKD

Współtwórcy wynalazku: Emil Taszner, Anna Kuziel, Barbara Rzeszotarska

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”,
Warszawa (Polska)

Sposób acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego

1

Kwas 6-aminopenicylanowy acyluje się zwykle za pomocą bezwodników kwasowych. Sposób ten posiada jednak tę wadę, że powstający po reakcji produkt trudno jest oddzielić od środka acylującego, ponieważ obydwa związki mają ten sam charakter chemiczny. Niedogodność tę próbowano usunąć stosując do acylowania estru p-nitrofenylowe. Stosowanie tych estrów pozwala wprowadzić na łatwe oddzielenie po reakcji środka acylującego od właściwego produktu to jest zacylowanego kwasu 6-aminopenicylanowego, jednak z kolei produkt ten jest zanieczyszczony trudnym do oddzielenia p-nitrofenolem. Inna metoda acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego polega na stosowaniu estrów cyjanometylowych. W tym przypadku nie ma trudności z oczyszczaniem produktu, ponieważ powstający w reakcji alkohol cyjanometylowy jest bardzo lotny i może być łatwo usunięty ze środowiska reakcji.

Stwierdzono, że kwas 6-aminopenicylanowy można zacylować kwasem fenyllooctowym, o ile jako środka acylującego użyje się estru pirydylowego kwasu fenyllooctowego.

Stwierdzono również, że kwas 6-aminopenicylanowy można acylować estrami pirydylowymi innych kwasów takimi jak estrem pirydylowym kwasu fenoksyoctowego i estrem pirydylowym kwasu DL- α -karbobenzoksyamino- α -fenyllooctowego.

Sposobem według wynalazku sól kwasu 6-ami-

2

nopenicylanowego z trzeciorzędowymi lub drugorzędowymi aminami takimi jak dwucykloheksylamina acyluje się za pomocą estrów pirydylowych dowolnych kwasów organicznych w środowisku rozpuszczalników organicznych lub organicznowodnych w obecności bifunkcyjnych katalizatorów przyspieszających aminolizę takich jak 2-hydroksypirydyna, pirazol, triazol, w temperaturze pokojowej lub niższej niż pokojowa.

Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje ochłodzonej wody i pozostałość ekstrahuje octanem etylu lub innym rozpuszczalnikiem nie mieszającym się z wodą. Roztwór wodny schładza się, zakwasza ostrożnie schłodzonym 15% kwasem siarkowym lub kwasem organicznym i zacylowany kwas 6-aminopenicylanowy ekstrahuje się octanem etylu lub innym rozpuszczalnikiem.

Przykład I. 755 mg (3,5 mM) kwasu 6-aminopenicylanowego (88%) zawieszają się w 7,7 ml chloroformu, zadają 0,64 ml (4,75 mM) trójetyloaminy i wytrząsają aż do rozpuszczenia. Następnie do ochłodzonego roztworu dodaje się 970 mg (4,55 mM) estru 3-pirydylowego kwasu fenyllooctowego otrzymanego według patentu nr 53904 i 433 mg (μ 55 mM) 2-hydroksypirydyny i pozostawia na pół godziny w temperaturze -10°C , a następnie przez około 12 godzin w temperaturze 4°C . Następnie odpędza się chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje

octanem etylu. Roztwór wodny chłodzi się i ostrożnie zakwasza do wartości $\text{pH} = 4$ schłodzonym uprzednio 15% kwasem siarkowym po czym mleczny roztwór ekstrahuje się octanem etylu. Octan etylu przemywa się wodą i suszy za pomocą siarczanu magnezu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymuje się 560 mg substancji (55%). Substancję tę rozpuszcza się w octanie etylu i zadaje nadmiarem trójetyloaminy. Wytrącona sól poddana badaniu mikrobiologicznemu wykazuje 10 aktywność wobec *Staphylococcus aureus* wynoszącą 50% aktywności penicyliny G.

Przykład II. 216 mg (1 mM) kwasu 6-aminopenicylanowego (88%) zawiesza się w 2,2 ml acetonu, dodaje 0,265 ml (1,34 mM) dwucykloheksyloaminy i wytrząsa aż do rozpuszczenia. Następnie dodaje się 298 mg (1,3 mM) otrzymanego według patentu nr 53904 estru 3-pirydylowego kwasu fenoksyoctowego, rozpuszczonego w 0,8 ml acetonu i 124 ml (1,3 mM) 2-hydroksypirydyny, rozpuszczonej w 0,5 ml acetonu. Reakcję prowadzi się przez pół godziny w temperaturze -10°C i 20 godzin w temperaturze 4°C . Następnie odparowuje się aceton pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje octanem etylu. Roztwór wodny chłodzi się po czym ostrożnie zakwasza 15% kwasem siarkowym do wartości $\text{pH} = 4$; mleczny roztwór ekstrahuje się octanem etylu. Octan wymywa wodą i suszy siarczanem magnezu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymuje się 300 mg (92% wydajności) penicyliny V, którą rozpuszcza się w octanie etylu i zadaje nadmiarem trójetyloaminy. Po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem pozostała sól bada się mikrobiologicznie i stwierdza że jej aktywność wobec *Staphylococcus aureus* wynosi 100% w stosunku do wzorcowej penicyliny V.

Przykład III. 108 mg (0,5 mM) kwasu 6-aminopenicylanowego (88%) zawiesza się w 1,7 ml chloroformu i dodaje 0,094 ml (0,67 mM) trójetyloaminy. Wytrząsa aż do rozpuszczenia, po czym dodaje schłodzonego do temperatury -10°C roztworu 217 mg (0,6 mM) estru 3-pirydylowego kwasu DL- α -karbobenzoksyamino- α -fenylooctowego otrzymanego według patentu nr 53904 i 57 mg (0,6 mM) 2-hydroksypirydyny w 3 ml chloroformu. Reakcję prowadzi się przez pół godziny w temperaturze -10°C i 14 godzin w temperaturze 4°C . Następnie odpędza się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, dodaje wody i nieprzereagowany ester ekstrahuje się eterem. Warstwę wodną chłodzi się i zakwasza 15% schłodzonym kwasem siarkowym. Wydzieloną penicylinę ekstrahuje się octanem etylu, octan suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 63 mg (30%) produktu, który przeprowadza się tak jak w poprzednich przykładach w sól z trójetyloaminą i poddaje badaniu mikrobiologicznemu. Wykazuje on 5% aktywności w stosunku do wzorcowej penicyliny G wobec *Staphylococcus aureus*.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego, **znamienny tym**, że sole kwasu 6-aminopenicylanowego, z trzeciorzędowymi lub drugorzędowymi aminami takimi jak dwucykloheksyloamina acyluje się za pomocą estrów pirydylowych kwasów organicznych.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że acylowanie prowadzi się w środowisku rozpuszczalników organicznych lub organicznowodnych w obecności katalizatorów bifunkcyjnych, takich jak 2-hydroksypirydyna, pirazol, triazol.