

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 92735

Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.07.73 (P. 163922)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 10.11.1977

MKP C07d 99/16

Int. Cl.² C07D 499/46

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: Piotr Borowicz

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

Sposób otrzymywania penicylin izoksazolowych

1

Wynalazek dotyczy nowego sposobu otrzymywania penicylin o wzorze 1, w którym Z oznacza atom chloru lub fluoru. Penicyliny te -dwukłoksacylina i flukłoksacylina- są skutecznymi lekami w zwalczaniu infekcji wywołanych drobnoustrojami Gram-dodatnimi, szczególnie przy zakażeniach bakteriami wytwarzającymi penicylinazę.

Dotychczas znane metody otrzymywania penicylin izoksazolowych, opierające się na kondensacji halogenków kwasów 3-chlorowcofenylo-5-metyloizoksazolo-karboksylowych-4 z kwasem 6-aminopenicylanowym polegają na reakcji przebiegającej w środowisku dwufazowym wodnoorganicznym, rozdzieleniu warstw przy kwaśnym pH i wytrąceniu penicyliny z rozpuszczalnika organicznego za pomocą soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego, jak podano w opisach patentowych RFN nr 1205103 i 1205104.

Jednym z zasadniczych mankamentów tego sposobu jest fakt, że kondensacja podstawionych kwasów izoksazolowych z kwasem 6-aminopenicylanowym w środowisku dwufazowym prowadzi do otrzymania roztworów penicylin zanieczyszczonych wszystkimi ubocznymi produktami reakcji oraz związkami wprowadzonymi do środowiska wraz z substratami; ich usunięcie wymaga stosowania skomplikowanej i kłopotliwej procedury — w przeciwnym wypadku otrzymuje się produkt o gorszej jakości.

Dobre zdyspergowanie dwóch faz można osiągnąć

2

tylko przez szybkie i energiczne mieszanie, co przy większej skali wymaga dodatkowo mieszadeł specjalnego typu, a czas prowadzenia reakcji, z uwagi na małą powierzchnię zetknięcia faz znacznie się wydłuża. Konieczne jest również stosowanie podwyższonej temperatury, co wpływa na zwiększenie ilości zanieczyszczeń oraz na obniżenie wydajności.

Użycie soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego do wytrącenia soli penicyliny powoduje zanieczyszczenie produktu zaokłudowanym kwasem 2-etylokapronowym, praktycznie niemożliwym do usunięcia; zmniejsza to zasadniczo trwałość i stabilność penicyliny i utrudnia proste otrzymywanie substancji odpowiadającej warunkom wymaganym dla preparatów iniekcyjnych.

Obecnie stwierdzono, że penicyliny izoksazolowe o wzorze 1, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, można otrzymać z dużą wydajnością i o wysokim stopniu czystości stosując sposób według wynalazku.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się penicyliny o wzorze 1, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, przez kondensację kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli o wzorze 2, gdzie Y oznacza atom wodoru, atom metalu alkalicznego lub aminę o wzorze 3, gdzie R₁, R₂, R₃ oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o ilości atomów węgla od 1 do 6 i są takie same lub różne, z halogenkiem podstawionego kwasu izoksazolowego

o wzorze 4, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru a X oznacza atom chloru lub bromu, przy czym kondensację prowadzi się w temperaturze od -20 do 50°C w środowisku jednofazowym wodnoorganicznym, gdzie rozpuszczalnikiem organicznym jest ciecz mieszająca się z wodą, jak czterowodorofuran, dioksan, formamid, dwumetyloformamid, dwumetylacetaamid, dwumetylosulfotlenek, acetonitryl, octan metylu lub, korzystnie, aceton w obecności wodorowęglanu sodu lub potasu.

Z otrzymanego po kondensacji roztworu usuwa się rozpuszczalnik organiczny przez destylację próżniową lub, korzystnie, przez ekstrakcję innym rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą, jak etrem o wzorze 5, gdzie R^4 oznacza atom wodoru lub alkil o ilości atomów węgla od 1 do 4, a R_5 oznacza alkil o ilości atomów węgla od 2 do 5, furanem, ketonem o wzorze 6, gdzie R_6 oznacza alkil o ilości atomów węgla od 1 do 5, a R_7 oznacza alkil o ilości atomów węgla od 3 do 5, eterem o wzorze 7, gdzie R_8 i R_9 oznaczają grupy alkilowe o ilości atomów węgla od 1 do 4, lub chlorowcopochodną alkilową.

Penicylinę pozostawia w warstwie wodnej zakwasza się i ekstrahuje się przy pomocy rozpuszczalnika organicznego niemieszającego się z wodą. Roztwór wolnego kwasu penicyliny o wzorze 2, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, suszy się i traktuje wodnym, korzystnie nasyconym roztworem węglanu sodu, doprowadzając pH do wartości 6,0–8,0, korzystnie do wartości 6,5–7,5; monohydrat soli sodowej penicyliny o wzorze 1, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, wytrąca się dodatkiem rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą.

Przykład I. 55,0 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 300 ml acetonu i 400 ml wody chłodzi się do -3°C i dodaje kolejno 245 ml 1N NaOH, 90 g NaHCO_3 i roztwór 76,0 g chlorku kwasu 3-/2"-6'-dwuchlorofenylo/-5-metyloizoksazolo-karboksylowego-4 w 350 ml acetonu w taki sposób, by temperatura nie przekroczyła 2°C . Roztwór miesza się 1,5 godz. w temperaturze pokojowej, po czym aceton ekstrahuje się przy pomocy 1000 ml metylo-izobutyloketonu. Warstwę wodną chłodzi się i zakwasza 10% kwasem siarkowym do pH o wartości 2,1 i wolny kwas penicyliny ekstrahuje się 500 ml metyloizobutyloketonu. Po osuszeniu roztworu organicznego bezwodnym Na_2SO_4 wkrapla się 41 ml 6N Na_2CO_3 do pH o wartości 7,1 i następnie 1300 ml acetonu. Po odsączeniu i wysuszeniu białego, krystalicznego osadu otrzymuje się 114 g — 91,5% wydajności teoretycznej monohydratu soli sodowej kwasu 6-/3'-2",6"-dwuchlorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido//-penicylanowego (dwukloksacyliny).

Przykład II. 11 g kwasu 6-aminopenicylanowego zawieszają się w 80 ml wody i 50 ml acetonu, chłodzi się do -5°C i dodaje kolejno 49 ml 1N NaOH, 18 g NaHCO_3 i 15,2 g chlorku kwasu 3-/2",6"-dwuchlorofenylo/5-metyloizoksazolo-karboksylowego-4, rozpuszczonego w 80 ml acetonu. Roztwór miesza się przez 45 minut w temperaturze 27°C , aceton ekstrahuje się 280 ml octanu izobutyłu, warstwę wodną chłodzi się, zakwasza 10% H_2SO_4 do

pH o wartości 2,0 i wolny kwas dwukloksacyliny ekstrahuje się 150 ml 1,2-dwuchloroetanu. Po wysuszeniu roztworu bezwodnym MgSO_4 dodaje się ok. 8 ml 6N Na_2CO_3 do pH o wartości 6,9, mieszaninę chłodzi się do -20°C i dodaje 300 ml n-propanolu. Otrzymany roztwór sący się przez filtr przeciwbakteryjny do jałowego i pozbawionego mechanicznych zanieczyszczeń naczynia i krystalizuje się penicylinę przez pozostawienie roztworu w temperaturze pokojowej. Otrzymuje się 21,3 g — 85% wydajności teoretycznej monohydratu soli sodowej dwukloksacyliny o czystości odpowiadającej warunkom wymaganym dla preparatów iniekcyjnych.

Przykład III. 14 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 100 ml wody i 80 ml acetonu chłodzi się do ok. 0°C , dodaje się 65 ml 1 N NaOH, 24 g NaHCO_3 i 18 g chlorku kwasu 3-/2'-chloro-6'-fluorofenylo/-5-metyloizoksazolo-karboksylowego-4, rozpuszczonego w 100 ml acetonu, po czym mieszaninę miesza się 1 godz. w temperaturze pokojowej. Aceton ekstrahuje się 300 ml metylo-izobutyloketonu a warstwę wodną, po ochłodzeniu i zakwaszeniu 10% H_2SO_4 do pH o wartości 2,1, traktuje się 150 ml 1,2-dwuchloroetanu, po czym warstwę organiczną suszy się bezwodnym Na_2SO_4 . Po odsączeniu środka suszącego do roztworu dodaje się ok. 10 ml 6N Na_2CO_3 i 300 ml izopropanolu. Otrzymany biały, krystaliczny osad odsącza się i suszy, otrzymując 29 g monohydratu soli sodowej kwasu 6-/3'-2"-chloro-6"-fluorofenylo/-5'-metyloizoksazolo-4'-karboksamido//-penicylanowego (flukloksacyliny) z wydajnością 90,5%.

Zastrzeżenia patentowe

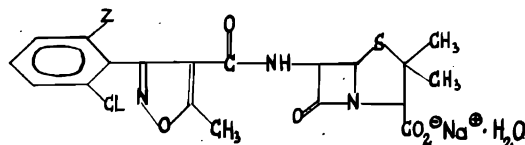
1. Sposób otrzymywania penicylin o wzorze 1, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, przez reakcję kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli o wzorze 2, gdzie Y oznacza atom wodoru, atom metalu alkalicznego lub aminę o wzorze 3, gdzie R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o ilości atomów węgla od 1 do 6 i są takie same lub różne, z aktywną pochodną kwasu izoksazolo-karboksylowego o wzorze 4, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru a X oznacza atom fluoru, chloru lub bromu albo resztę aktywnej pochodnej — bezwodnika lub mieszanego bezwodnika, **znamienny tym**, że kondensację tę prowadzi się w środowisku jednofazowym wodnoorganicznym w obecności wodorowęglanu sodu lub potasu, po czym rozpuszczalnik organiczny ekstrahuje się innym, niemieszającym się z wodą, a penicylinę, zawartą w warstwie wodnej, ekstrahuje się po przekształceniu w wolny kwas rozpuszczalnikiem organicznym niemieszającym się z wodą, z którego, po osuszeniu roztworu, izoluje się monohydrat soli sodowej penicyliny o wzorze 1, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, przez dodanie wodnego roztworu węglanu sodu i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze 2, gdzie Y posiada znaczenie podane uprzednio, z aktywną pochodną kwasu izoksazolo-karboksylowego o wzorze 4, gdzie Z i X mają znaczenie

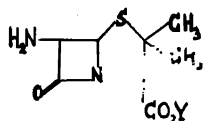
podane uprzednio, prowadzi się w środowisku jednofazowym składającym się z wody i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, korzystnie acetonu.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że rozpuszczalnik organiczny usuwa się po kondensacji z mieszaniny reakcyjnej przez ekstrakcję innym rozpuszczalnikiem organicznym, niemieszącym się z wodą, korzystnie metyloizobutyloketonem lub octanem butylu.

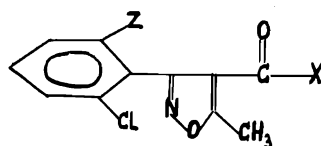
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że przekształca się zawarty w rozpuszczalniku organicznym niemieszącym się z wodą wolny kwas penicyliny o wzorze 8, gdzie Z oznacza atom chloru lub fluoru, w monohydrat soli sodowej tej penicyliny o wzorze 1, gdzie Z posiada znaczenie podane uprzednio, za pomocą wodnego, korzystnie nasyconego roztworu węgla sodu i rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, korzystnie acetonu lub propanolu.



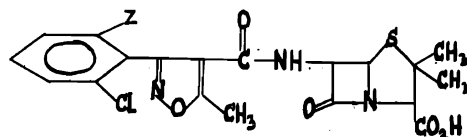
Wzór 1.



Wzór 2



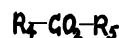
Wzór 4



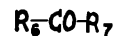
Wzór 8



Wzór 3



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7