



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 27.08.76 (P. 192 048)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 13.03.78

Opis patentowy opublikowano: 16.02.1981

Int. Cl.² C07D 499/68
//A61K 31/43



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Biocraft Laboratories, Inc., Elmwood Park
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania α -aminobenzylopenicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania α -aminobenzylopenicylin o podanym na rysunku ogólnym wzorze, w którym R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru albo grupy hydroksylowe.

Znane sposoby wytwarzania pochodnych penicyliny, w tym również α -aminobenzylopenicylin, polegają na acylowaniu kwasu 6-aminopenicylanowego. Jako środki acylujące stosuje się kwasy karboksylowe, chlorowcobezwodniki lub bezwodniki, a korzystnie bezwodniki mieszane tych kwasów. Wadą tych znanych procesów jest stosunkowo znaczne zanieczyszczenie wytworzonych pochodnych penicyliny przez zanieczyszczenia zawarte w obu składnikach reakcji jak i przez produkty rozkładu środka acylującego.

W celu usunięcia zanieczyszczeń ze składników reakcji, w znanych procesach postępuje się w ten sposób, że wytwarza się roztwory obu substratów i przed zmieszaniem ich oczyszcza się jeden lub oba te roztwory. Na przykład, zgodnie z opisem patentowym St. Zjedn. Am. nr 3576797, stosuje się przesączanie roztworu kwasu 6-aminopenicylanowego, zgodnie z opisem patentowym St. Zj. Am. nr 3674776 i z polskim opisem patentowym nr 51911 przesącza się środek acylujący, a według polskiego opisu patentowego nr 89668 przesącza się roztwory obu składników reakcji przed ich zmieszaniem.

Jak wspomniano wyżej, korzystnymi środkami acylującymi są mieszane bezwodniki kwasów karboksylowych. Jednakże, liczne bezwodniki mieszane są związkami nietrwałymi i proces przesączania ich roztworów powoduje zwiększanie się ilości produktów rozkładu, które następnie zanieczyszczają wytworzoną pochodną penicyliny i są

2

trudne do usunięcia z produktu. W celu uniknięcia tej wady, zgodnie z opisem patentowym St. Zjedn. Am. nr 3576797, przykład 13, nietrwały bezwodnik nie jest w ogóle wyosobniony, lecz poddaje się go in situ reakcji z kwasem 6-aminopenicylanowym. W ten sposób zmniejsza się wprawdzie możliwość powstawania produktów rozkładu środka acylującego, ale w mieszaninie reakcyjnej pozostają wszystkie zanieczyszczenia powstałe przy wytwarzaniu tego środka.

Opisanych wyżej wad nie ma proces prowadzony sposobem według wynalazku, umożliwiający wytwarzanie związków o wzorze podanym na rysunku, jak również soli tych związków, z wysoką wydajnością i o znacznym stopniu czystości.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że jeżeli roztwór mieszanego bezwodnika kwasu, stosowanego jako środek acylujący, ochłodzi się do temperatury -50°C lub niższej i w tej temperaturze usunie z niego zanieczyszczenia, to proces acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego przebiega z wydajnością wyższą o około 10% od uzyskiwanej w znanych procesach i otrzymuje się α -aminobenzylopenicylinę w postaci produktu czystego, nie wymagającego skomplikowanego oczyszczania, niezbędnego przy stosowaniu znanych sposobów.

Zgodnie z wynalazkiem proces prowadzi się w ten sposób, że tak jak w znanych procesach wytwarza się wodny roztwór kwasu 6-aminopenicylanowego albo rozpuszczalnej w wodzie soli tego kwasu i usuwa z tego roztworu zanieczyszczenia, np. przez przesączanie. Oddzielnie przygotowuje się roztwór mieszanego bezwodnika kwasowego

w rozpuszczalniku, korzystnie w rozpuszczalniku bezwodnym i mieszącym się z wodą, np. takim jak p-dioksan lub aceton, po czym zgodnie z wynalazkiem roztwór ten, mający temperaturę -50°C lub niższą, oczyszcza się w tej temperaturze od ewentualnie znajdujących się w nim nie przereagowanych produktów wyjściowych. Proces oczyszczania prowadzi się znanymi sposobami, np. przez sączenie. Oczyszczone roztwory obu składników reakcji miesza się i poddaje reakcji w znany sposób, stosowany w analogicznych procesach znanych. Produkt wyosobnia się również w znany sposób.

Kwas 6-aminopenicylanowy i jego rozpuszczalne w wodzie sole, np. sól sodową lub sól z trójetyloaminą, wytwarza się znanymi sposobami, np. sposobem podanym w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3 499 909.

Mieszane bezwodniki, stosowane zgodnie z wynalazkiem jako środki acylujące, wytwarza się np. przez reakcję soli kwasów aminokarboksylowych, mających podstawioną grupę aminową i zabezpieczonych przy atomie azotu (patrz Dane i współpracownicy, Angew. Chemie, 1962, str. 74 i 873), z estrami kwasu chlorowęgłowego, np. z chlorowęgłanem etylu. Ze względu na nietrwałość tych bezwodników roztwory ich utrzymuje się w temperaturze -50°C lub niższej.

Przykład I. 96 kg mieszanego bezwodnika kwasu N-(2-karboetoksy-1-metylowinylo)-2-fenyloglicynoetoksymrówkowego rozpuszczono w 785 litrach acetonu i utrzymując w temperaturze -50°C przesączono, w celu usunięcia substancji stałych. Oddzielnie rozpuszczono 60 kg kwasu 6-aminopenicylanowego w 100 litrach wody i utrzymując w temperaturze $5-15^{\circ}\text{C}$ mieszało z 39 litrami trójetyloaminy. Otrzymany roztwór soli trójetyloaminiowej kwasu 6-aminopenicylanowego o wartości pH 8,0—8,7 ochłodzono do temperatury -20°C i mieszając dodano szybko do przygotowanego w wyżej opisany sposób roztworu mieszanego bezwodnika, po czym utrzymując mieszaninę w temperaturze -42°C mieszało w ciągu 1 godziny. Następnie rozcieńczono mieszaninę wodą, zakwaszono kwasem solnym do wartości pH 1,5 i mieszało w temperaturze 0°C w ciągu 0,5 godziny, po czym ekstrahowano dwukrotnie chlorkiem metylenu. Wodny roztwór potraktowano wodorotlenkiem amonowym, odsączono wydzielony osad, przemyto go wodą i wysuszono, otrzymując trójwodzian D(—) α -aminobenzylpenicyliny.

Przykład II. Wykonano 2 szeregi po 9 prób. W każdej z tych prób 178,2 kg soli Dane'a mieszało z 66,0 kg chloromrówczanu etylu w 1570 litrach acetonu,

wytwarzając roztwór mieszanego bezwodnika. Roztwór ten utrzymywano w temperaturze -55°C . Oddzielnie, dla każdej próby, 120 kg kwasu 6-aminopenicylanowego rozpuszczono w 200 litrach wody i zmieszano z 57 kg trójetyloaminy w temperaturze $5-15^{\circ}\text{C}$, otrzymując roztwór soli trójetyloamoniowej kwasu 6-aminopenicylanowego o wartości pH 8,0—8,7. Roztwór ten ochłodzono następnie do temperatury -20°C .

W pierwszym szeregu prób, prowadzonych sposobem znanym, mieszało roztwór mieszanego bezwodnika z roztworem soli trójetyloamoniowej kwasu 6-aminopenicylanowego i postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I otrzymano ilości trójwodzianu D(—) α -aminobenzylpenicyliny od 150,8 kg do 164,4 kg, średnio 156,8 kg. W drugim szeregu prób, prowadzonych zgodnie z wynalazkiem, roztwory obu składników przesączono przed ich zmieszaniem, przy czym roztwór mieszanego bezwodnika przesączono w temperaturze -55°C , a roztwór drugiego składnika w temperaturze około -20°C . Postępując dalej w sposób opisany w przykładzie I otrzymano ilości trójwodzianu D(—) α -aminobenzylpenicyliny od 167,7 kg do 179,9 kg, a średnio 174,8 kg. Porównanie wydajności obu szeregów prób świadczy o tym, że prowadząc proces sposobem według wynalazku uzyskuje się wydajność produktu o około 10% wyższą od uzyskiwanej w procesie prowadzonym znanym sposobem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania α -aminobenzylpenicylin o podanym na rysunku wzorze ogólnym, w którym R_1 , R_2 i R_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru lub grupy hydroksylowe, albo soli tych związków, polegający na wytwarzaniu wodnego roztworu kwasu 6-aminopenicylanowego albo jego rozpuszczalnej w wodzie soli i usuwaniu z tego roztworu stałych zanieczyszczeń oraz oddzielnym wytwarzaniu roztworu mieszanego bezwodnika kwasu karboksylowego jako środka acylującego i również usuwaniu stałych zanieczyszczeń z tego roztworu, a następnie mieszanii obu tych roztworów, **znamienny tym**, że roztwór środka acylującego, korzystnie w bezwodnym rozpuszczalniku mieszącym się z wodą, przed zmieszaniem z roztworem kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli chłodzi się do temperatury -50°C albo niższej i w tej temperaturze usuwa z niego stałe zanieczyszczenia.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się wodny roztwór soli trójetyloamoniowej kwasu 6-aminopenicylanowego.

