

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84031

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.11.1973 (P. 166450)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.12.1974

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

MKP C07d 99/22

Int. Cl.² C07D 499/46//
A61K 31/43

CEGIELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Irena Buśko-Oszczapowicz, Jerzy Cieślak, Jerzy Kazimierczak,
Iwona Korona

Uprawniony z patentu: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania estrów kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania estrów kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1–6 atomach węgla, taki jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, trzeciorzędowy butyl, amyl, 2,2-dwumetylopropyl, odznaczających się silnym działaniem antybiotycznym wobec szeregu chorobotwórczych bakterii Gram-ujemnych, zwłaszcza wobec patogennych szczepów *Escherichia soli*, *Salmonella* i *Shigella*. Związki te wykazują bardzo niską toksyczność w działaniu na organizmy ludzi i zwierząt, są dobrze resorbowane po podaniu doustnym i pozajelitowym dając wysokie poziomy we krwi. Związki o wzorze ogólnym 1 mogą znaleźć zastosowanie jako leki antybiotyczne dla ludzi i zwierząt do zwalczania zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne.

Dotychczas znane sposoby otrzymywania tych związków, opisane w zgłoszeniach patentowych nr. 145073 i 145212 oraz w opisie patentowym belgijskim nr 758782 polegały na kondensacji estrów kwasu 6-aminopenicylanowego, m.in. estrów o wzorze ogólnym 3, z reaktywną pochodną N-formylo- lub N-tioformylo-heksametylenoiminy np. chlorku /N,N-1,6-heksyleno/-chloroformiminiowego o wzorze 2, lub też w wyniku działania heksametylenoiminy na reaktywną pochodną wyżej wymienionych estrów kwasu N-formylo-6-aminopenicylanowego. Zarówno pierwszy jak i drugi z wymienionych sposobów jest procesem kilkuetapowym wymagającym w pierwszym etapie przygotowania czystych estrów kwasu 6-aminopenicylanowego, co jest kłopotliwe, głównie ze względu na trudności z oddzielaniem powstających w czasie estryfikacji produktów rozpadu, powodujących niejednorodność końcowego estru. Dodatkowe utrudnienie sprawia ponadto niestabilność omawianych estrów w czasie ich przechowywania. Wszystkie te trudności mogą być ominięte przez zastosowanie podanej poniżej metody.

Sposobem według wynalazku do przygotowanego znanymi sposobami roztworu estru kwasu 6-aminopenicylanowego w rozpuszczalniku organicznym mieszającym się z wodą, na przykład w dwumetyloformamidzie, dodaje się rozpuszczalnik niemieszający się z wodą. Następnie przez kilkakrotną ekstrakcję wodą i wodnymi roztworami alkalicznymi, takimi jak roztwór węgla sodowego, wymywa się rozpuszczalnik mieszający się

z wodą oraz produkty uboczne. Otrzymany roztwór estru kwasu 6-aminopenicylanowego, pozbawiony produktów degradacji mogących istotnie wpływać na dalsze etapy syntezy po osuszeniu stosuje się bezpośrednio do kondensacji z chlorkiem /N,N-1,6-heksyleno/-chloroformiminiowym o wzorze 2, w temperaturze -50 do 0°C , wobec aminy trzeciorzędowej, takiej jak trójmetyloamina, trójetyloamina, N-metylopiperydyna, N-etylopiperydyna, N-metylmorfolina, następnie odparowuje się rozpuszczalnik i ester kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego wyodrębnia się w znany sposób, korzystnie pozostałość po odparowaniu rozpuszczalnika ekstrahuje się wyższym ketonem, korzystnie ketonem metylowo-izobutylovym. Odsącza się osad, do przesącza dodaje się wodę i w temperaturze $0-5^{\circ}\text{C}$ przy intensywnym mieszaniu dodaje się 6 n HCl do pH = 3. Otrzymany wodny roztwór miesza się z węglem aktywnym, sączy się, przesącz alkalizuje się do pH około 8 przez dodanie 6 n NaOH i pozostawia do krystalizacji. Po przesączeniu, przemyciu wodą i wysuszeniu na powietrzu otrzymuje się ester kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego, który ewentualnie przeprowadza się w chlorowodorek znanym sposobem.

Sposób według wynalazku jest prostą metodą pozwalającą uniknąć kłopotliwego izolowania i oczyszczania estru kwasu 6-aminopenicylanowego, zapewniającą otrzymanie końcowego produktu ze stosunkowo wysoką wydajnością i o bardzo wysokiej czystości. Dodatkową zaletą jest znaczne skrócenie czasu procesu w stosunku do znanych sposobów, ze względu na ominięcie etapu izolacji estru.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek nie ograniczając jednakże jego zakresu.

P r z y k ł a d I. a) Otrzymywanie chlorku (N,N-1,6-heksyleno)-chloroformiminiowego

Do 35 ml chloroformu dodano 6,8 ml (0,06 mola) N-formyloheksametylenoiminy, oziębiono do -30°C i wkroplono 4,2 ml (0,05 mola) chlorku oksalilu w 15 ml chloroformu. Mieszano przez 1 godzinę w temperaturze około -30°C i stosowano w reakcji opisanej poniżej.

b) Otrzymywanie estru piwaloilooksymetylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego.

10,8 g (0,05 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego zawieszono w 25 ml dwumetyloformamidu, dodano 10 ml (0,07 mola) trójetyloaminy i wkroplono 15 ml (0,1 mola) chlorku piwaloilooksymetylowego, mieszano przez 3 godziny w temperaturze $28-30^{\circ}\text{C}$ i przesączono. Przesącz oziębiono do temperatury 0°C , dodano 80 ml chloroformu oziębionego do 0°C i przemyto kolejno wodą, czterokrotnie po 50 ml, nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego, dwukrotnie po 50 ml oraz ponownie wodą a następnie osuszono bezwodnym siarczanem sodowym i przesączono. Do przesącza po ochłodzeniu do -30°C wkroplono najpierw roztwór chlorku /N,N-1,6-heksyleno/-chloroformiminiowego, a następnie powoli 14 ml (0,1 mola) trójetyloaminy. Uzyskany roztwór mieszało w ciągu 1 godziny, podnosząc temperaturę do 0°C . Po oddestylowaniu chloroformu, pozostałość wytrząsano ze 100 ml ketonu metylowo-izobutylovego i przesączono. Do przesącza dodano 50 ml wody i doprowadzono pH warstwy wodnej do 3, wytrząsano i następnie rozdzielono warstwy. Warstwę ketonową ponownie przemycano wodą dwukrotnie po 25 ml doprowadzając pH do 3. Warstwy wodne połączono i przemycano ketonem metylowo-izobutylovym, trzykrotnie po 20 ml. Warstwę wodną przesączono z 0,5 g węgla aktywnego, przesącz zalkalizowano 6 n NaOH do pH 8 i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad odsączono, przemycano wodą dwukrotnie po 30 ml i suszono na powietrzu. Otrzymano 10,3–11,9 g estru, co stanowi 47–54% wydajności teoretycznej, o temperaturze topnienia $116-118^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 230^{\circ}$ ($c = 1, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

c) Otrzymywanie chlorowodoru estru piwaloilooksymetylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego.

4,4 g estru piwaloilooksymetylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego zawieszono w 15 ml alkoholu izopropylowego, wkroplono 1,55 ml 6 n roztworu HCl w izopropanolu, następnie dodano 30 ml eteru dwubutylovego i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad przemycano eterem dwumetylovym, dwukrotnie po 10 ml i suszono na powietrzu. Otrzymano 4,2–4,5 g chlorowodoru estru, co stanowi 88–94% wydajności teoretycznej, o temperaturze topnienia $172-174^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 212-215^{\circ}$ ($c = 1, 0,1 \text{ n HCl}$).

P r z y k ł a d II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I i stosując zamiast chlorku piwaloilooksymetylowego chlorek acetyloooksymetylowy otrzymano chlorowodorek estru acetyloooksymetylowego kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego z wydajnością 43–49%, o temperaturze topnienia $152-154^{\circ}\text{C}$.

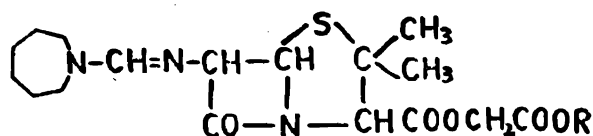
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania estrów kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza alkil o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym o 1–6 atomach węgla, taki jak metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, trzeciorzędowy butyl, amyl, 2,2-dwumetylopropyl, w wyniku działania chlorku /N,N-1,6-heksyleno/-chloroformiminiowego o wzorze 2 na przygotowany w rozpuszczalniku organicznym mieszącym się z wodą ester kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze ogólnym 3, w którym R posiada

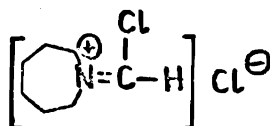
znaczenie podane powyżej, z n a m i e n n y t y m, że do roztworu estru kwasu 6-aminopenicylanowego, o wzorze ogólnym 3, w rozpuszczalniku mieszającym się z wodą, zwłaszcza w dwumetyloformamidzie, dodaje się rozpuszczalnik niemieszający się z wodą, następnie wymywa się wodą i wodnym roztworem alkalicznym, takim jak roztwór węgla sodowego, rozpuszczalnik mieszający się z wodą oraz produkty uboczne, a uzyskany roztwór suszy się i poddaje reakcji z chlorkiem /N,N-1,6-heksyleno/-chloroformiminiowym o wzorze 2, w temperaturze -50 do 0°C wobec aminy trzeciorzędowej a następnie otrzymany ester kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego izoluje się znany sposóbem w postaci wolnej lub też przeprowadza się go w chlorowodorek, korzystnie, z mieszaniny poreakcyjnej odparowuje się rozpuszczalnik a pozostałość ekstrahuje się wyższym ketonem, korzystnie ketonem metylo-izobutylo-owym, osad odsącza się, do przesączu dodaje się wodę i izoluje osad estru kwasu 6-/N,N-1',6'-heksylenoformamidyno/-penicylanowego w postaci wolnej lub też przeprowadza się go w chlorowodorek.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik niemieszający się z wodą stosuje się chloroform, chlorek metylenu.

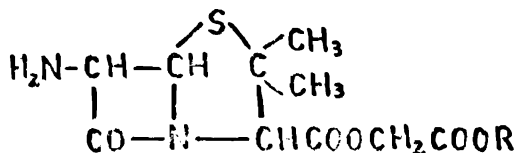
3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako aminę trzeciorzędową stosuje się trójmetyloaminę, trójetyloaminę, N-metylopiperydynę, N-etylopiperydynę, N-metylomorfolinę.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3