



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

262 013

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 12 05 87
(21) PV 3399-87.D

(51) Int. Cl.4

C 07 D 499/16,
C 07 D 499/18

(40) Zveřejněno 15 07 88
(45) Vydáno 2.1.1990

(75)
Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc.,
ŠTURC ANTONÍN ing., PRAHA,
MATYÁŠKOVÁ MARIE ing., OPAVA

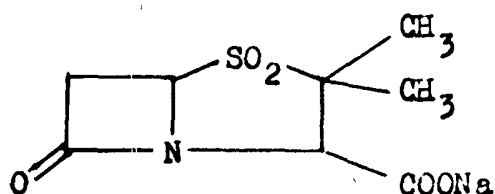
(54)

Způsob výroby sodné soli sulfonu kyseliny penicilanové

Řešení se týká způsobu výroby sodné soli sulfonu kyseliny penicilanové z jejích surovin zbarvených roztoků, které se čistí a odbarvují působením přebytku nasyceného vodného roztoku manganistanu draselného. Po odstranění přebytku manganistanu redukčním činidlem, výhodně pyrosiřičitanem sodným, se obvyklým zpracováním získává v dobrém výtěžku žádaná sodná sůl ve formě bezbarvé krystalické substance.

282 013

Vynález se týká způsobu výroby sodné soli sulfonu kyseliny penicilanové vzorce



známé pod generickým názvem sulbaktam, používané v léčebné praxi jako inhibitor beta-laktamáz. Beta-Laktamázy jsou hydrolytické enzymy, produkované řadou rezistentních bakterií. Tyto enzymy otevírají beta-laktamový kruh biosyntetických i polosyntetických antibiotik, čímž ruší jejich antibakteriální účinnost. Proto tedy kombinace beta-laktamového antibiotika s účinným inhibitorem beta-laktamáz, jako je například sulbaktam, je jednou z cest vedoucích k překonání nežádoucí rezistence.

Známa výhodná syntéza sulbaktamu vychází z 6-aminopenicilanové kyseliny, která se nejprve převádí v 6,6-dibromderivát a ten se potom oxiduje na sulfon. V posledním stupni se provádí katalytická dehydrobromace vedoucí k sulbaktamu.

Vážený problém v závěrečných stupních výroby sulbaktamu /a u antibiotik obecně/ představuje získání čisté, bezbarvé substance, použitelné k přípravě lékové formy. Po katalytické dehydrobromaci totiž rezultuje intenzivně zbarvený vodný roztok sulbaktamu, barevné nečistoty přecházejí i do substance, kterou je nutno čistit, například krystalizací nebo přesrážením přes sůl s alkalickým kovem, a to vždy za cenu značných ztrát, snižujících efektivnost celé výroby.

Bylo tedy velice žádoucí mít k dispozici jednoduchý a účinný způsob čištění sulbaktamu, realizovatelný ve výrobním měřítku,

a to již po stupni katalytické dehydrobromace, jímž by bylo možno dokonale odbarvit reakční roztok a z tohoto roztoku pak izolovat substanci sulbaktamu, pokud možno v nejvyšším výtěžku a čistotě.

Bylo s překvapením zjištěno, že nežádoucí zbarvení reakčního roztoku po katalytické dehydrobromaci lze odstranit oxidací vhodným, selektivně působícím oxidačním činidlem, které reaguje pouze s barevnými příměsemi, ale žádaný produkt nijak neatakuje.

Na základě tohoto zjištění byl vypracován způsob výroby sodné soli sulfonu kyseliny penicilanové uvedeného vzorce, vycházející ze surové zbarvené soli, obsažené ve vodném roztoku, získaném zpracováním reakční směsi po katalytické dehydrobromaci 6,6-dibromderivátu sulfonu kyseliny penicilanové, podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se na výchozí zbarvený roztok působí vodným roztokem manganistanu draselného až do trvalého červeného zbarvení reakční směsi a to se odstraní redukcí pyrosiřičitanem sodným, přidávaným ve formě substance nebo vodného roztoku.

Při realizaci způsobu podle vynálezu se s výhodou používá vodného roztoku manganistanu draselného nasyceného při teplotě 15 až 25 °C.

Odborníkovi je jasné, že k uvedenému účelu jsou použitelná i další oxidační činidla, například peroxid vodíku, persoli, perkyseliny apod., pokud je lze přesně dávkovat, pokud jsou zdravotně nezávadná, nekomplikují izolaci produktů a lze je spolehlivě oddělit od izolovaného produktu. A totéž platí i o redukčních činidlech, pokud by byla žádoucí náhrada pyrosiřičitanu sodného.

Pro výrobní praxi se však nejlépe osvědčil manganistan draselný ve formě nasyceného vodného roztoku. Výhody tohoto činidla spočívají především v tom, že je dostupné a levné, rozpustné v přijatelném objemu vody na roztok dostatečné koncentrace, lze je přesně dávkovat, protože současně funguje jako barevný redox-indikátor a nekomplikuje výrobní postup.

Čistý produkt se po ukončené redukci získává zpravidla tak, že se reakční směs po přidavku organického, s vodou nemísitelného rozpouštědla okyselí na pH 1 až 2, organická fáze se oddělí a v extraktu obsažený sulfon kyseliny penicilanové se převádí známým způsobem, například působením sodné soli kyseliny alfa-ethylkapronové v sodnou sůl, která se izoluje. Způsobem podle vynálezu získaný produkt vyhovuje svými vlastnostmi požadavkům, které jsou

kladeny na substanci zpracovávanou do perorální lékové formy.

V následujících příkladech provedení je způsob podle vynálezu blíže ilustrován, přičemž samozřejmě není omezen pouze na podmínky v nich uvedené.

Příklad 1

K intenzivně žlutě zbarvenému vodnému roztoku po katalytické dehydrobromaci, obsahujícímu asi 10 g sodné soli sulbaktamu, se za míchání přikapává vodný roztok 0,9 g manganistanu draselného v 15 ml vody tak dlouho, až reakční směs zůstane po dobu nejméně 10 min červeně zbarvena a vyloučí se oxid manganičitý. Potom se k reakční směsi přidají po částech 4 g pyrosiřičitanu sodného, reakční směs se odbarví a vyčistí za vzniku bezbarvého roztoku. K tomu se přidá 50 ml ethylacetátu a reakční směs se za míchání okyslí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou /1 : 1/ na pH 1,9. Organická vrstva se oddělí, vodná kyselá vrstva se nasytí chloridem sodným a vytřepe ještě 2x po 30 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové roztoky se promyjí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrují a k čirému filtrátu se přidá 23 ml ethylacetátového roztoku, obsahujícího ve 100 ml 30,8 g alfa-ethylkapronátu sodného. Po 1 h stání se vyloučená sodná sůl sulbaktamu odsaje, promyje malým množstvím ethylacetátu a petroletheru a dosuší stáním na vzduchu. Získá se 8,5 g bezbarvé krystalické sodné soli sulbaktamu, s obsahem blízkým teoretickému, jež poskytuje jedinou skvrnu při tenkovrstevné chromatografii v systému butanol : kyselina octová : voda = 40 : 10 : 20.

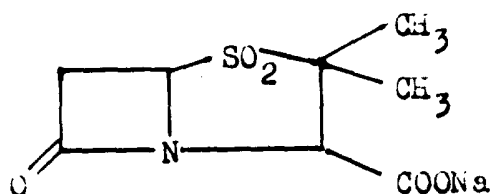
Příklad 2

Ethylacetátový roztok o objemu 2400 ml, získaný zpracováním reakční směsi po dehydrobromaci, se přidává za míchání do suspenze 74 g hydrogenkarbonátu sodného ve 400 ml vody. Sulbaktam ve formě kyseliny přechází za vývoje oxidu uhličitého z extraktu do vody. Po přidání extraktu se pokračuje ještě 30 min v míchání, konečná hodnota pH vodného roztoku je 7,5 až 8,0. V dělicí nálevce se potom oddělí spodní zbarvená vodná vrstva, ethylacetátová vrstva se dá stranou a dělicí nálevka se promyje 30 ml vody,

která se spojí s prvním vodným podílem na objem 0,65 až 0,70 litru. Spojené vodné podíly se za míchání okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 6,5 až 7,0 a potom se přikape roztok 4 g manganistanu draselného ve 40 ml vody během 5 až 10 min. Po přidání manganistanu se červeně zbarvená reakční směs míchá ještě další 0,5 h, ke vzniklé suspenzi oxidu manganičitého se přikape roztok 12,6 g pyrosiřičitanu sodného v minimálním množství vody, čímž vznikne čirý, bezbarvý roztok. K tomu se přidá 1 litr ethylacetátu a reakční směs se za míchání okyselí 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,5 až 1,7. Vodný roztok se extrahuje ještě 1x 0,7 a 1x 0,6 litru ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a podobně jako v příkladu 1 se izoluje sodná sůl sulbaktamu ve výtěžku 173 g, tj. 68 % teorie, stejných vlastností jako v příkladu 1.

PŘEDMĚT VÝRÁBKU

1. Způsob výroby sodné soli sulfonu kyseliny penicilanové vzorce



ze surové zbarvené soli, obsažené ve vodném roztoku, získaném zpracováním reakční směsi po katalytické dehydrobromaci 6,6-dibromderivátu sulfonu kyseliny penicilanové, vyznačující se tím, že se na výchozí zbarvený roztok působí vodným roztokem manganistanu draselného až do trvalého červeného zbarvení reakční směsi a to se odstraní redukcí pyrosiřičitanem sodným, přidávaným ve formě substance nebo vodného roztoku.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se používá vodného roztoku manganistanu draselného nasyceného při teplotě 15 až 25 °C.