

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

204027
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/12

(22) Přihlášeno 04 04 78
(21) (PV 2181-78)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 04 77
(P-883/77)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 12 83

(72)
Autor vynálezu

STOJANOVIĆ OSTOJA dr., BEOGRAD, CANIĆ NADA, PERKUČIN
SMILJKA, ZEMUN, KOBILAROV NESTOR dr. a
KARAPANDŽIĆ MIRJANA, NOVI BEOGRAD (Jugoslávie)

(73)
Majitel patentu

„GALENKA“ FARMACEUTSKO-HEMIJSKA INDUSTRIJA,
OOUR FABRIKA FARMACEUTSKIH SIROVINA ZEMUN (Jugoslávie)

(54) Způsob výroby amoxicilinu

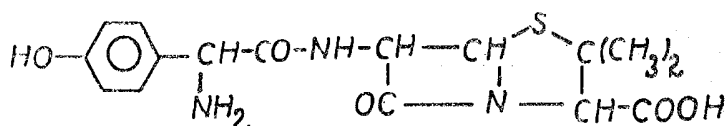
1

Vynález se týká způsobu výroby amoxicilinu, tj. p-hydroxy- α -aminobenzylpenicilinu, reakcí fenylglycinu s kyselinou aminopeni-

2

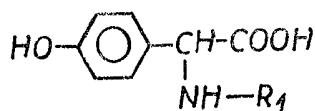
cilanovou. Amoxicilin je jedním z nových polysyntetických penicilinů.

Struktura amoxicilinu odpovídá vzorci I.



(I)

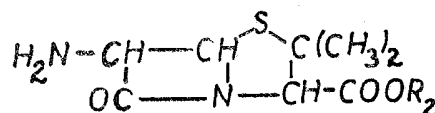
Podstata výroby amoxicilinu způsobem podle vynálezu je v tom, že se derivát p-hydroxyfenylglycinu obecného vzorce II,



(II)

v němž R₁ značí atom vodíku nebo zbytek

CH₃-C=CH-COOR₄, kde R₄ je methyl nebo ethyl, kondenzuje s kyselinou 6-aminopenicilanovou nebo s jejím derivátem obecného vzorce III,



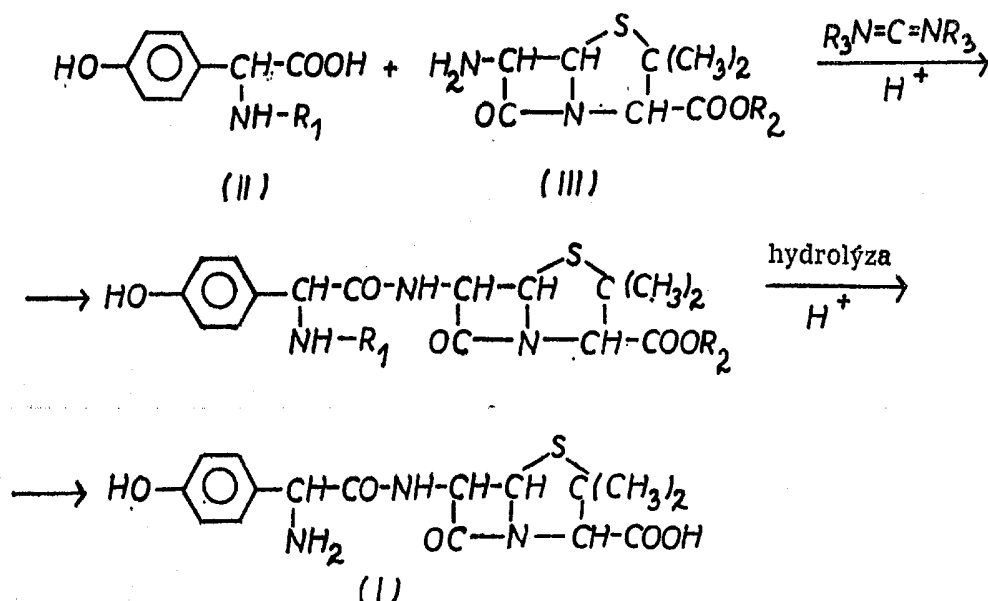
(III)

v němž R₂ značí atom vodíku nebo zbytek dimethylsilylový, v rozpouštědle za intenzivního míchání po dobu 2,5 až 3,5 hodiny v přítomnosti kondenzačního činidla a vody při pH 2 až 2,5 a teplotě 10 až 15 °C, načež se získaný čirý roztok odpaří při teplotě místnosti až 30 °C, zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje organickým rozpouštědlem,

načež se roztok ochladí na teplotu 4 až 6 °C a odpaří pod vakuem.

Autory tohoto vynálezu bylo zjištěno, že metoda pro přípravu tohoto polosyntetického antibiotika může být velmi jednoduchá,

jestliže se použijí jako reakční složky p-hydroxyfenylglycin a kyselina 6-aminopenicilanová nebo jejich deriváty a jako kondenzační činidlo vhodný karbodiimid, podle reakčního schématu:



kde značí

R₁ atom vodíku nebo zbytek



v němž R₄ je methyl nebo ethyl,

R₂ atom vodíku nebo zbytek dimethylsilylový,

R₃ zbytek -C₆H₁₁ nebo -CH(CH₃)₂.

Aby se obešla možnost vzniku a inverze sekvence vazby p-hydroxyfenylglycinu a kyseliny 6-aminopenicilanové, což je možné, když se kondenzují neekvivalentní množství aminokyseliny, reakce se též provádí s chráněnými reakčními složkami.

Jako kondenzační činidla vhodná pro vznik kyselinové vazby se volí dicyklohexylkarbodiimid a diisopropylkarbodiimid.

Pro ochranu aminoskupiny p-hydroxyfenylglycinu se používá zbytek odvozený od esteru kyseliny acetocetové v enolové formě a pro ochranu karboxylové skupiny kyseliny 6-aminopenicilanové se používá dimethyldichlorsilanový zbytek.

Tento zajímavý polysyntetický penicilin se může připravovat podle dosavadních znalostí řadou způsobů, jako například:

1. Acylací kyseliny 6-aminopenicilanové (6-APA) při použití p-hydroxyfenylglycinchloridu v kyselém prostředí, podobně jako při výrobě ampicilinu.

2. Acylací kyseliny 6-aminopenicilanové při použití smíšeného p-hydroxyfenylglycinu, kde aminoskupina acylačního činidla je chráněna ochrannou skupinou.

3. Acylací kyseliny 6-aminopenicilanové

za použití smíšeného anhydridu kyseliny p-hydroxy- α -chlorfenyloctové a potom zpracováním reakčního produktu s azidem sodným s následující redukcí zavedeného azidu na amidoskupinu.

4. Zpracováním iminoetheru, získaného z benzylpenicilinesterů, s p-hydroxyfenylglycinchloridem a potom zpracováním s thiofenolátem sodným, aby došlo ke štěpení ochranné esterové vazby a tímto způsobem se uvolnil nově produkováný polosyntetický penicilin se změněným acylovým zbytkem.

Všechny shora zmíněné způsoby acylace kyseliny 6-aminopenicilanové, u kterých se používá p-hydroxyfenylglycinchlorid, především představují nejjednodušší možnost, zatímco v jiných případech je nutné připravit odpovídající reakční složky odděleně a provést stejné další reakce, za účelem odštěpení ochranných skupin nebo zavedení aminoskupiny.

Výhodu u způsobu podle vynálezu představuje použití obvyklých a komerčně dostupných produktů jako reakčních složek, přičemž tyto látky nejsou ani agresivní ani škodlivé pro pracovní prostředí a s ohledem na všechny potřebné reakční složky je zapotřebí pouze připravit silylester kyseliny 6-aminopenicilanové. Velmi významnou předností způsobu podle vynálezu je, že p-hydroxyfenylglycinový derivát obecného vzorce II (p-hydroxyfenylglycin-Dane sůl) se používá přímo v kondenzační reakci s kyselinou 6-aminopenicilanovou, zatímco podle dříve známých metod se tento derivát nejprve musí připravit a izolovat a potom použít v reakci s kyselinou 6-aminopenicilanovou.

Podle tohoto vynálezu se kondenzace p-hydroxyfenylglycinu s kyselinou 6-aminopenicilanovou provádí ve vodném rozpouštědle v přítomnosti minimálního množství vody při teplotě 10 až 15 °C a hodnotě pH reakčního prostředí 2 až 2,5. Reakce je za nepřetržitého míchání ukončena přibližně za 3 hodiny. Po ukončení reakce se použité rozpouštědlo odpaří na rotační vakuové odparce při teplotě nepřevyšující 30 °C. Po odpaření rozpouštědla se ke zbytku přidá asi 30 ml destilované vody, pH se upraví na 1 a potom se vodný roztok extrahuje dvakrát vždy 25 ml methylisobutylketonu nebo chloroformu. Po extrakci se hodnota pH vodného roztoku upraví na 5,2 přidáním přiměřeného množství 10% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom se roztok odpaří při teplotě 5 °C na rotační vakuové odparce. Během odpařování roztoku se oddělí bledě žlutavá sraženina surového trihydrátu amoxicilinu.

Podle vynálezu se jako reakční složky používají:

1. p-Hydroxyfenylglycin nebo p-hydroxyfenylglycin-Dane sůl, jejíž aminoskupina je chráněna zbytkem esteru kyseliny acetotové v enolové formě [D-(—)-N-(ethoxykarbonylpropen-2-yl)- α -amino-p-hydroxyfenylacetát draselný], tedy jsou možné dva způsoby provedení postupu.

2. Kyselina 6-aminopenicilanová a její silylester získaný reakcí kyseliny 6-aminopenicilanové s dimethyldichlorsilanem, čímž vzrůstá počet způsobů provedení postupu na čtyři.

3. Dicyklohexylkarbodiimid a diisopropylkarbodiimid jako kondenzační činidla.

4. Dioxan a aceton jako rozpouštědla k provádění kondenzační reakce p-hydroxyfenylglycinu s kyselinou 6-aminopenicilanovou.

5. Methylisobutylketon a chloroform jako rozpouštědla pro extrakci po ukončení kondenzace.

Následující příklady ilustrují vynález.

Příklad 1

Do reakční baňky se 4 hrdly o objemu 250 ml, která je vybavena míchadlem, zpětným chladičem a teploměrem, se vnese 0,01 mol p-hydroxyfenylglycinu, 0,01 mol kyseliny 6-aminopenicilanové a 50 ml dioxanu. K této směsi se přidá 0,012 mol dicyklohexylkarbodiimidu a 1 až 3 ml destilované vody. Při intenzivním míchání se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové upraví hodnota pH reakční směsi na 2 až 2,5. Teplota reakční směsi se udržuje v rozmezí 10 až 15 °C. Po tříhodinovém intenzivním míchání se oddělená bílá sraženina dicyklohexylkarbamidu odfiltruje a čirý roz-

tok se odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C. Ke zbytku se přidá 30 ml destilované vody a pH se upraví na 1. Roztok se dvakrát extrahuje vždy methylisobutylketonem. Po oddělení ketonové vrstvy se hodnota pH vodného roztoku upraví na 5,2 přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného. Roztok se ochladí na 5 °C a odpaří ve vakuu. Bleděžlutavá sraženina tvořená trihydrátem amoxicilinu se oddělí. Výtěžek činí 1,17 g. Po rekrystalizaci (se ztrátou do 20 %) se izoluje látka s následujícími charakteristikami: $[\alpha]_D^{25} = +295^\circ$ (c = 0,2 %, H₂O), obsah čisté látky 98,5 %, vlhkost 13,4 %, aktivita (přepočteno na bezvodou látku) je 864 μ g/mg.

Příklad 2

Reakce se provádí jako v příkladu 1, avšak s tím rozdílem, že se jako kondenzačního činidla použije diisopropylkarbodiimidu. Výtěžek sraženiny surového trihydrátu amoxicilinu činí 1,24 g.

Příklad 3

Reakce se provádí jako v příkladu 1, avšak s tím rozdílem, že se pro kondenzaci použije p-hydroxyfenylglycinu a kyseliny 6-aminopenicilanové. Surový bledě žlutavý trihydrát amoxicilinu se oddělí. Výtěžek činí 1,85 g.

Příklad 4

Reakce se provádí jako v příkladu 1, avšak s tím rozdílem, že se použije dicyklohexylkarbodiimidu, v množství 4,12 g. Z vodného roztoku se oddělí 2,14 g bledě žlutavé sraženiny tvořené trihydrátem amoxicilinu.

Příklad 5

Reakce se provádí s 0,023 mol p-hydroxyfenylglycin-Dane soli a 0,01 mol kyseliny 6-aminopenicilanové v 50 ml acetonu a 1 až 3 ml vody. Jako kondenzačního činidla se použije 0,02 mol dicyklohexylkarbodiimidu a pH reakčního prostředí se udržuje mezi 2 a 2,5. Teplota reakční směsi je v rozmezí 10 až 15 °C. Po tříhodinovém míchání reakční směsi se odfiltruje bílá sraženina dicyklohexylkarbamidu a čirý roztok se odpaří ve vakuu při teplotě 30 °C. K odparku se přidá 30 ml destilované vody a 30 ml methylisobutylketonu a hodnota pH roztoku se upraví na 1. Roztok se ochladí asi na 5 °C a při této teplotě se udržuje hodinu, za nepřetržitého míchání. Tento ketonový roztok se oddělí a extrakce se opakuje se stejným množstvím methylisobutylketonu. Po úpravě hodnoty pH vodného roztoku na 5,2 se vodný roztok odpaří ve vakuu a trihydrát amoxicilinu se oddělí. Výtěžek činí 1,76 g.

Příklad 6

Reakce se provádí jako v příkladu 5, avšak s tím rozdílem, že se jako kondenzační činidlo použije diisopropylkarbodiimidu v množství 0,02 mol. Výtěžek surového trihydrátu amoxicilinu činí 1,60 g.

Příklad 7

Reakce se provádí jako v příkladu 5, ale jako rozpouštědla se použije 5 ml dioxanu. Výtěžek trihydrátu amoxicilinu činí 1,22 g.

Příklad 8

Reakce se provádí s 0,01 mol dimethylsilylesteru kyseliny 6-aminopenicilanové, který se připraví působením kyseliny 6-aminopenicilanové na odpovídající množství dimethyldichlorsilanu, a s 0,01 mol p-hydroxyfenylglycinu. K reakční směsi v 50 ml acetonu se přidají 1 až 3 ml destilované vody a 0,02 mol dicyklohexylkarbodiimidu. Hodnota pH roztoku se upraví na 2 až 2,5 a reakční směs se intenzívně míchá 3 hodiny při teplotě 10 až 15 °C. Potom se oddělená bílá sraženina odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti a zbytek se rozpustí ve 30 ml destilované vody. Vodný roztok, s pH upraveným na 1, se dvakrát extrahuje vždy 25 ml methylisobutylketonu a potom se hodnota pH roztoku upraví na 5,2 přidáním 10% roztoku hydroxidu sodného. Roztok se ochladí a odpaří ve vakuu při 5 °C, přičemž se oddělí bledě žlutavá sraženina, tvořená trihydrátem amoxicilinu. Výtěžek činí 1,50 g.

Příklad 9

Reakce se provádí jako v příkladu 8, avšak s tím rozdílem, že se k extrakci místo methylisobutylketonu použije chloroform.

mu v množství dvakrát 25 ml. Výtěžek trihydrátu amoxicilinu činí 1,38 g.

Příklad 10

Reakce se provádí s 0,011 mol p-hydroxyfenylglyci-Dane soli dimethylsilylesteru kyseliny 6-aminopenicilanové, který se připravil působením kyseliny 6-aminopenicilanové na dimethyldichlorsilan. K reakčním složkám se přidá 60 ml acetonu, 1 až 3 ml destilované vody a 0,012 mol dicyklohexylkarbodiimidu. Hodnota pH reakční směsi je 2 až 2,5. Po tříhodinovém míchání se oddělený dicyklohexylkarbamid odfiltruje na Büchnerově nálevce a roztok se odpaří ve vakuu při teplotě místnosti. K odparku se přidá 50 ml destilované vody a pH takto získaného roztoku se upraví na 1, roztok se potom ochladí na 5 °C a udržuje při této teplotě za nepřetržitého míchání 1 hodinu. Po uplynutí této doby se roztok dvakrát extrahuje vždy 25 ml methylisobutylketonu. Přídavkem roztoku hydroxidu sodného se hodnota pH vodného roztoku upraví na 5,2 a roztok se odpaří ve vakuu při teplotě 5 °C. Oddělí se 1,47 g bledě žlutavé sraženiny, tvořené trihydrátem amoxicilinu.

Příklad 11

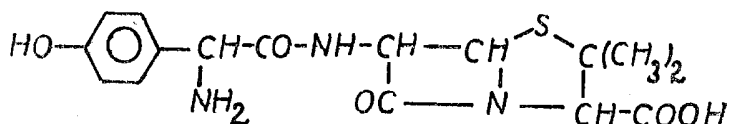
Reakce se provádí jako v příkladu 10, avšak s tím rozdílem, že se jako kondenzační činidlo použije 0,012 mol diisopropylkarbodiimidu. Výtěžek trihydrátu amoxicilinu činí 1,52 g.

Příklad 12

Reakce se provádí jako v příkladu 10, avšak s tím rozdílem, že se extrahuje dvakrát vždy 25 ml chloroformu. Výtěžek trihydrátu amoxicilinu činí 1,38 g.

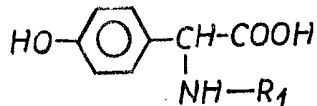
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby amoxicilinu, to jest p-hydroxy- α -aminobenzylpenicilinu, vzorce I



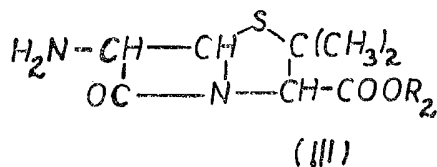
(I)

reakcí fenylglycinu s kyselinou aminopenicilanovou, vyznačující se tím, že se derivát p-hydroxyfenylglycinu obecného vzorce II,



(II)

v němž R_1 značí atom vodíku nebo zbytek $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{COOR}_4$, kde R_4 je methyl nebo ethyl, kondenzuje s kyselinou 6-aminopenicilanovou nebo s jejím derivátem obecného vzorce III,



v němž R₂ značí atom vodíku nebo zbytek -Si(CH₃)₂- v rozpouštědle za intenzivního míchání po dobu 2,5 až 3,5 hodiny v přítomnosti kondenzačního činidla a vody při pH 2 až 2,5 a teplotě 10 až 15 °C, načež se získaný čirý roztok odpaří při teplotě místnos-

ti až 30 °C, zbytek se rozpustí ve vodě a extrahuje organickým rozpouštědlem, načež se roztok ochladí na teplotu 4 až 6 °C a odpaří pod vakuem.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se při kondenzaci jako rozpouštědla používá dioxanu nebo acetonu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2 vyznačující se tím, že se jako kondenzačního činidla používá dicyklohexylkarbodiimidu a/nebo diisopropylkarbodiimidu.

4. Způsob podle bodů 1 až 3 vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla pro extrakci po ukončení kondenzace používá methylisobutylketonu nebo chloroformu.