



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 09 04 79

(21) (PV 2405—79)

(40) Zveřejněno 29 02 80

(45) Vydáno 31 05 82

201492

(11) (B1)

(51) Int. C1³

C 07-D 499/16

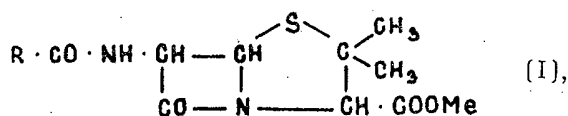
(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby terapeuticky použitelných solí polosyntetických penicilinů

Vynález se týká způsobu výroby terapeuticky použitelných solí polosyntetických penicilinů obecného vzorce I



ve kterém R značí 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-skupinu nebo 5-methyl-3-(o-chlorfenyl)isoxazolyl-4-skupinu a Me atom alkálického kovu, zejména sodíku.

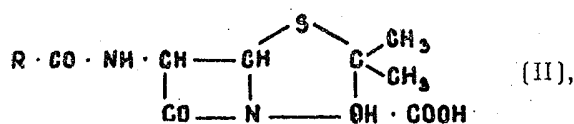
Polosyntetické peniciliny, deriváty kyseliny 6-aminopenicilanové, představují látky výhodných terapeutických vlastností. Zejména ve skupině derivátů isoxazolu byla nalezena a do praxe zavedena řada významných antibiotik s účinností proti penicilinrezistentním mikroorganismům (například oxacilin, kloxacilin, dikloxacilin a flukloxacilin).

Způsob výroby těchto antibiotik je dobře znám, především z příslušné patentové literatury. Získávají se převážně acylací kyseliny 6-aminopenicilanové (popřípadě jejího silylderivátu) reaktivním derivátem příslušné kyseliny, s výhodou jejím chloridem. Antibiotika, jak pro orální, tak i pro parenterální aplikaci, se používají ve formě solí s alkálickými kovy, především solí sodných. Ty

lze připravovat například podle čs. patentu č. 117115 tak, že se roztok příslušné kyseliny penicilanové ve směsi organického rozpouštědla nemísitelného s vodou s organickým rozpouštědlem mísitelným s vodou, s výhodou ve směsi octanu butylnatého s acetonem v objemovém poměru 1:1, neutralizuje sodnou solí alifatické karboxylové kyseliny s 1 až 5 atomy uhlíku, zejména pevným octanem sodným při teplotě 15 až 25 °C. Při tomto postupu je zapotřebí, aby se octan sodný rozpustil co nejrychleji a aby následující filtrace proběhla dříve než nastane krystalizace sodné soli antibiotika, což se může, jak je odborníkovi jasné, snadno stát, zvláště tehdy, pracuje-li se s čistými výchozími surovinami, popřípadě tehdy, připravuje-li se sodná sůl antibiotika po delší dobu na témže pracovišti. V takovém případě se stává, že sodná sůl antibiotika vykristaluje do nezreagovaného a nerozpuštěného octanu sodného dříve než se jej podaří odstranit, například filtrací. Zdrojem potíží je skutečnost, že na rozdíl od octanu draselného, který poskytuje až 40% ethanolické roztoky, je octan sodný, a to jak bezvodý, tak i ve formě trihydrátu, v tomto rozpouštědle velmi málo rozpustný. Tuto nevýhodu se nepodařilo odstranit ani při práci za vyšších teplot. Tyto potíže odstraňuje z valné části postup

podle čs. patentu č. 143831, při kterém se neutralizuje etherický nebo benzenový roztok příslušné kyseliny penicilanové trihydrátem octanu sodného, rozpuštěného nejprve v minimálním množství vody a potom zředěného ethanolem. Používá se tedy více-složkových směsí, přičemž některé složky, například ether a voda se spolu nemísí, což značně komplikuje provozní využití. Dalším žádoucím pokrokem by bylo zjednodušení reakční směsi a zajištění toho, aby se reakční složky mísily ve formě roztoků, ze kterých by sodná sůl antibiotika vykristalovala v dobrém výtěžku.

Takové řešení, které odstraňuje uvedené nevýhody, bylo nalezeno a tvoří předmět tohoto vynálezu - způsob výroby terapeuticky použitelných solí polosyntetických penicilinů, jehož podstata spočívá v tom, že se kyselina penicilanová obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž, co ve vzorci I, rozpuštěná v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou nebo ve směsi organického rozpouštědla nemísitelného s vodou s organickým rozpouštědlem mísitelným s vodou, neutralizuje methanolem roztokem soli alifatické kyseliny s 1 až 5 atomy uhlíku s alkalickým kovem, s výhodou octanem sodným ve formě bezvodé nebo ve formě trihydrátu, načež se vyloučená sůl polosyntetického penicilinu obecného vzorce I izoluje.

Jako rozpouštědla nemísitelného s vodou lze použít alifatických etherů, esterů, ketonů nebo aromatických uhlovodíků, s výhodou octanu butylnatého a jako rozpouštědla mísitelného s vodou acetonu.

Výše uvedenou neutralizaci lze provádět při teplotě od 10 °C až k teplotě varu reakční směsi, s výhodou při teplotě 15 až 25 °C.

Náhrada ethanolu methanolem jako rozpouštědla octanu sodného přináší značné výhody. V methanolu se hladce rozpustí jak bezvodý octan sodný, tak i jeho trihydrát na stálé roztoky požadované koncentrace, přičemž lze bez potíží připravit například 10% roztok bezvodého octanu sodného a 40% nebo ještě koncentrovanější roztok trihydrátu octanu sodného. Methanolický roztok octanu sodného o koncentraci 40% nebo popřípadě ještě vyšší, odpovídá optimálnímu 40% roztoku octanu draselného, kterého se používá jako neutralizačního činidla při přípravě draselných solí benzylpenicilinu (penicilinu G). Přitom methanol patří z ekonomického hlediska k nejlevnějším rozpouštědlům, jeho vlastnosti, zejména poměrně nízká teplota varu, zajišťují kvantitativní odstranění z reakčního produktu [kontrola plynovou chromatografií]. Popsaným způsobem se sodné soli získávají ve výborném výtěžku, velice čisté a v krystalické, dobře

filtrovatelné formě. Způsob výroby podle vynálezu má široké použití v oblasti polosyntetických penicilinů obecného vzorce I.

Následující příklady provedení způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

Příklad 1

K pokusům podle vynálezu bylo použito 160 ml vysušeného butylacetátového roztoku, který podle titrace obsahoval 12 g volné oxacilinové kyseliny. Roztok byl získán po acylaci kyseliny 6-aminopenicilanové chloridem kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazol-4-karboxylové ve vodně acetonovém prostředí v přítomnosti hydroxidu sodného, který zajišťoval hodnotu pH v rozmezí od 8,5 do 6,0:

a) K 80 ml předešlého roztoku bylo přidáno za míchání 6 ml methanolového roztoku, obsahujícího 2,0 g trihydrátu octanu sodného. Ihned vykristalovala sodná sůl oxacilinu. Po 4 hodinách stání byla sodná sůl odsáta, promyta 30 ml acetonu a 30 ml petroletheru a dosušena stáním na vzduchu. Bylo získáno 5,9 g monohydrátu sodné soli oxacilinu s t. t. 190 °C (za rozkladu), s obsahem látky 95 %.

b) Ke zbývajícím 80 ml předešlého roztoku bylo za míchání při teplotě místnosti přidáno 14 ml methanolového roztoku obsahujícího 1,2 g bezvodého octanu sodného. Krystalizace nastoupila o něco později než v prvním případě; stejným izolačním postupem bylo získáno 6,15 g sodné soli oxacilinu s obsahem 97 % látky.

Příklad 2

150 ml butylacetátového roztoku, obsahujícího 6,9 g volné kyseliny oxacilinové, získaného po acylaci silylovaného derivátu 6-aminopenicilanové kyseliny chloridem kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazol-4-karboxylové v prostředí methylenchloridu, bylo rozděleno na dvě poloviny:

a) k 75 ml roztoku byl přidán 1,0 g trihydrátu octanu sodného ve formě 20% methanolového roztoku. Po izolaci jako v příkladu 1 byly získány 3,0 g sodné soli oxacilinu s 98% obsahem účinné látky;

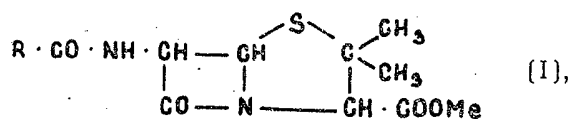
b) k 75 ml téhož roztoku bylo přidáno 7,2 ml methanolového roztoku, obsahujícího 0,85 g bezvodého octanu sodného. Po izolaci jako v předešlých případech bylo získáno 2,6 g sodné soli oxacilinu s 94% obsahem účinné látky.

Příklad 3

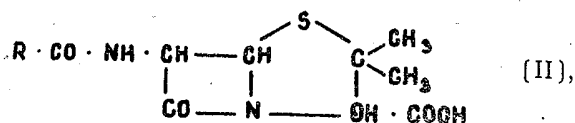
Ke 30 ml směsi butylacetátu a acetonu v objemovém poměru 1:1, obsahující podle titrace 5,0 g volné kyseliny 5-methyl-3-(o-chlorfenyl)-4-isoxazolympenicilinové, byl přidán za míchání 1,0 g trihydrátu octanu sodného ve formě 20% methanolového roztoku. Po izolaci stejně jako v předchozích případech bylo získáno 4,5 g sodné soli 5-methyl-3-(o-chlorfenyl)-4-isoxazolympenicilinu s vyhovující elementární analýzou a t. t. 190 °C (za rozkladu), s obsahem látky 98 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby terapeuticky použitelných solí polosyntetických penicilinů obecného vzorce I



ve kterém R značí 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-skupinu nebo 5-methyl-3-(o-chlor-fenyl)isoxazolyl-4-skupinu a Me atom alkalického kovu, zejména sodíku, vyznačující se tím, že se kyselina penicilanová obecného vzorce II



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I, rozpuštěná v organickém rozpouštědle nemísitelném s vodou nebo ve směsi organického rozpouštědla nemísitelného s vodou s organickým rozpouštědlem mísitelným s vodou, neutralizuje methanolvým roztokem soli alifatické kyseliny s 1 až 5 atomy uhlíku s alkalickým kovem, s výhodou octanem sodným, ve formě bezvodé nebo ve formě trihydrátu, načež se vyloučená sůl polosyntetického penicilinu obecného vzorce I izoluje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako rozpouštědla nemísitelného s vodou používá alifatických etherů, esterů, ketonů nebo aromatických uhlovodíků, s výhodou octanu butylnatého.