



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218027
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 11 09 81
(21) [PV 6717-81]

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/48
C 07 D 499/58
C 07 D 499/68
C 07 D 499/70

(40) Zveřejněno 28 05 82

(45) Vydáno 15 02 85

(75)

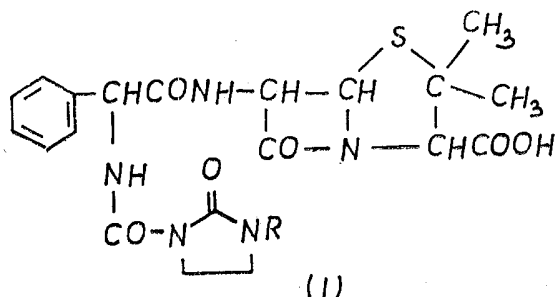
Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby ureidopenicilinů

1

Vynález se týká způsobu výroby ureidopenicilinů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methansulfonylskupinu.

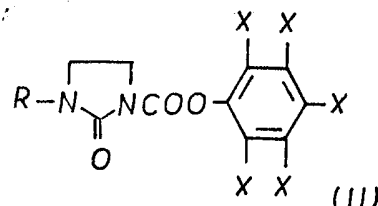
Ureidopeniciliny, mezi které patří například klinicky užívané preparáty azlocilin a mezlocilin, představují skupinu polosyntetických antibiotik, odvozených od aminopenicilinů, zejména ampicilinu. Mají rozšířené antimikrobiální spektrum, doplněné zejména u azocilinu o antipseudomonádovou účinnost.

Známy způsob přípravy těchto antibiotik spočívá obvykle v acylaci ampicilinu N-karbonylchloridem 2-imidazolidinonu. O této látce, která je produktem fosgenace ethylenmočoviny, tj. 2-imidazolidinonu, je známo, že reaguje s mnoha organickými roz-

2

pouštědly, dále že obsahuje nečistoty ve formě vedlejších produktů, například produktu vznikajícího reakcí enolformy ethylenmočoviny s fosgenem, jenž nereaguje žadáním směrem. Kromě toho má tato látka dráždivé účinky, po čase se rozkládá vzdušnou vlhkostí a uvolňuje plynný chlorovodík, takže práce s ní je velmi nepříjemná, zdraví škodlivá a vyžaduje mimořádná bezpečnostní opatření.

Uvedené nedostatky odstraňuje způsob výroby ureidopenicilinů obecného vzorce I podle vynálezu, při němž není nutno používat uvedeného agresivního činidla. Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se ampicilin ve formě soli s organickou terciární bází, s výhodou s triethylaminem, acyluje esterem N-karbonyl-2-imidazolidinonu obecného vzorce II



ve kterém X značí atom chloru nebo fluoru a R totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou methylenchloridu.

Estery obecného vzorce II jsou dobře identifikovatelná a charakterizovatelná chemická individua, snadno přístupná reakcí N-karbonylchlorid-2-imidazolinu s penta-chlor- nebo pentafluorfenolem. Hladkou reakcí s ampicilinem poskytují ureidopeniciliny azocilin a mezlocilin v dobrém výtěžku a vysoké čistotě, bez dřívějších nepříjemných komplikací.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujících příkladů provedení, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

D- α -[(1-imidazolidin-2-on-1-yl)karbonylamino]-benzylpenicilin (azlocilin)

K roztoku triethylamoniové soli ampicilinu, získanému z 1,7 g trihydrátu ampicilinu a 1,01 g triethylaminu ve 20 ml bezvodého methylenchloridu, se přidají 2,06 g 1-karbonylpentachlorfenoxy-2-imidazolidinonu a vzniklá suspenze se míchá při teplotě místnosti po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom protřepe 20 ml vody, vyčistí aktivním uhlím, zfiltruje a filtrát se okyslí. Získá se

1,0 g žádaného produktu, který je identický s azlocilinem, t. t. 168 až 170 °C.

Příklad 2

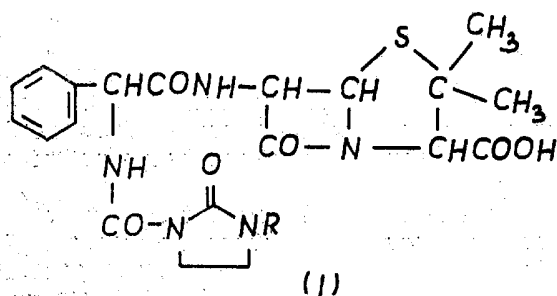
D- α -[(3-methansulfonylimidazolidin-2-on-1-yl)-karbonylamino]benzylpenicilin

a) K roztoku triethylamoniové soli ampicilinu, připravenému z 1,2 g trihydrátu ampicilinu a 0,6 g triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu, se přidá 1,1 g 1-karbonylpentafluorfenoxy-3-methansulfonyl-2-imidazolidinonu, přičemž okamžitě vznikne čirý roztok. Po 2 h stání se roztok extrahuje 3krát po 10 ml vody, vodné výtřepky se spojí, zfiltrují a zbaví zbytků methylenchloridu. Hodnota pH tohoto vodného roztoku se upraví přidávkou zředěné kyseliny chlorovodíkové na 2,5, vyloučený krystalický produkt se odsaje, promyje vodou a vysuší. Získá se 1,1 g mezlocilinu identického s autentickým vzorkem.

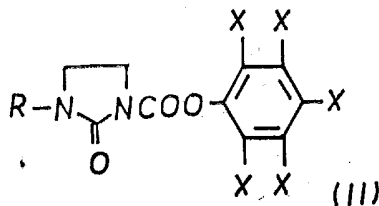
b) K roztoku triethylamoniové soli ampicilinu, připravenému z 1,74 g bezvodého ampicilinu a 1,01 g triethylaminu ve 20 ml methylenchloridu, se přidá roztok 2,5 g 1-karbonylpentachlorfenoxy-3-methansulfonyl-2-imidazolidinonu v malém množství methylenchloridu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 6 h a zpracuje se jako v odstavci a). Získá se 1,4 g mezlocilinu o teplotě rozkladu 155 až 165 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby ureidopenicilinů obecného vzorce I



ve kterém R značí atom vodíku nebo methansulfonylskupinu, vyznačující se tím, že se ampicilin ve formě soli s organickou terciární bází, s výhodou s triethylaminem, acyluje esterem N-karbonyl-2-imidazolidinonu obecného vzorce II



ve kterém X značí atom chloru nebo fluoru a R totéž co ve vzorci I, v prostředí netečného organického rozpouštědla typu halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou methylenchloridu.