



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

217236

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 05 06 81
(21) (PV 4197-81)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 475/08

(40) Zveřejněno 26 02 82
(45) Vydáno 15 03 85

(75)

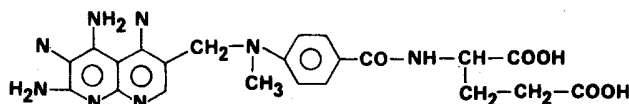
Autor vynálezu

BĚLUŠA JINDŘICH ing., DOLNÍ LOUČKY HRUŠKOVÁ VĚRA RNDr.,
PÍCHA FRANTIŠEK RNDr., MISTR ADOLF ing., PRACHAŘ JIŘÍ, BRNO

(54) Způsob výroby kyseliny 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamové

Předmětem vynálezu je způsob výroby kyseliny 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamové, nazývané také methotrexat, který se používá jako dnes již klasické cytostatikum k léčení řady maligních onemocnění. Nevýhody současných postupů, tj. technologickou a ekonomickou náročnost odstraňuje způsob výroby spočívající v kondenzaci 2,4-diamino-6-chlormethylpteridin hydrochloridu daného vzorce s N-(p-methylformylaminobenzoyl)glutamanem ethylnatým daného vzorce za přítomnosti vody při pH 1 až 14.

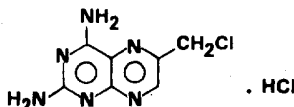
Vynález se týká způsobu výroby kyseliny 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamové, nazývané také Methotrexat, vzorce



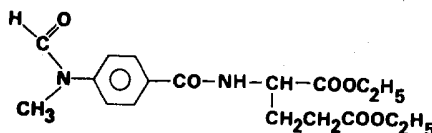
Methotrexat se používá jako dnes již klasické cytostatikum k léčení řady maligních onemocnění.

Nejčastěji se připravuje kondenzací 2,4-diamino-6-brommethylpteridin hydrobromidu s N-(p-methylaminobenzoyl)glutamanem ethylnatým (Piper J. R., Montgomery J. A.: J. Org. Chem. 47, 208, /1977/) nebo kondenzací 2,4-diamino-6-chlormethylpteridinu s N-(p-methylaminobenzoyl)glutamovou kyselinou (Brit. pat. 1 414 752) a nebo kondenzací 2,4-diamino-6-chlormethylpteridin hydrochloridu s N-(p-methylaminobenzoyl)glutamanem ethylnatým (čs. autorské osvědčení č. 212 988). Společnou nevýhodou těchto postupů je, že používají ke kondenzaci N-(p-methylaminobenzoyl)glutaman ethylnatý nebo dokonce N-(p-methylaminobenzoyl)glutamanovou kyselinu. Obě tyto sloučeniny je nutné připravovat z N-(p-methyl-X-aminobenzoyl)glutamanu ethylnatého odštěpením skupiny X, která plnila roli chránící skupiny. X může být např. tosyl, formyl, benzyl, karbalkoxyl. Tento reakční krok je podle publikovaných postupů technologicky a v některém případě i ekonomicky náročný. Ekonomická náročnost se týká zejména detosylace, která se provádí roztokem bromovodíku v kyselině octové.

Výše uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy kyseliny 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamové, jehož podstata spočívá v tom, že se kondenzuje 2,4-diamino-6-chlormethylpteridin hydrochlorid vzorce I



s N-(p-methylformylaminobenzoyl)glutamanem ethylnatým II



za přítomnosti vody při pH 1 až 14.

Výhodou tohoto postupu je, že používá relativně snadno dostupný N-(p-methylformylaminobenzoyl)glutaman ethylnatý II, který za uvedených reakčních podmínek se stává nukleofilním činidlem a současně nastává zmydelnění esterových skupin. Další výhodou je, že doposud známé způsoby přípravy methotrexatu zkracuje o jeden významný reakční stupeň.

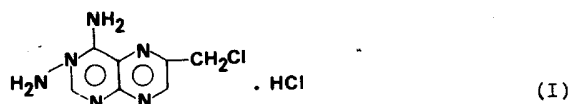
P ř í k l a d

K 1 500 ml 1 N hydroxidu sodného se přidá 70 g N-(p-methylformylaminobenzoyl)glutamanu ethylnatého. Asi po 1 míchání při teplotě místnosti vznikne roztok. Kyselinou chlorovodíkovou se upraví pH tohoto roztoku na 3 až 4. Teplota se zvýší na 50 až 60 °C a přidá se 47 g 2,4-diamino-6-chlormethylpteridin hydrochloridu za míchání. Reakční směs se míchá při teplotě 50 až 60 °C 5 až 10 h, za nepřístupu světla. Po této době se suspenze ochladí na pokojovou teplotu, upraví se pH roztokem hydroxidu sodného na 9 až 11. Vyloučené nečistoty se odstraní filtrací. Kyselinou chlorovodíkovou se upraví pH filtrátu na hodnotu 7.

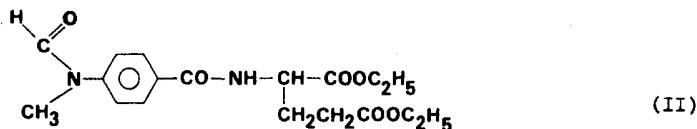
Přidá se aktivní uhlí a provede se filtrace. Filtrát se zředí 2 000 ml vody. Kyselinou chlorovodíkovou se upraví pH filtrátu na 3 až 4, přičemž se vyloučí žluté mikrokristaly methotrexatu. Po odsátí a promytí vodou a acetonem se methotrexat suší ve vakuu při max. 50 °C za nepřístupu světla. Obsah účinné látky v sušině je více než 90 %. Pro zvýšení obsahu účinné látky je možné methotrexat rozpustit ve vodě při pH 8 až 9, upravit pH na 7, přidat aktivní uhlí a filtrovat. Okyselením filtrátu kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 až 4 se vyloučí methotrexat. Izolace, promytí a sušení je shodné s předešlým postupem. Výtěžek methotrexatu je 30 až 40 g, obsah účinné látky v sušině více než 95 % (kapalinovou chromatografií).

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby kyseliny 4-amino-N¹⁰-methylpteroylglutamové vyznačený tím, že se kondensuje 2,4-diamino-6-chlormethylpteridin hydrochlorid vzorce I



s N-(p-methylformylaminobenzoyl)glutamanem ethylnatým vzorce II



za přítomnosti vody při pH 1 až 14.