



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 04 06 79
(21) [PV 3840-79]

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 03 83

202496
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 501/60,

C 07 D 499/12

(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., MARCOVÁ JANA, PRAHA a
MATYÁŠKOVÁ MARIE ing., OPAVA

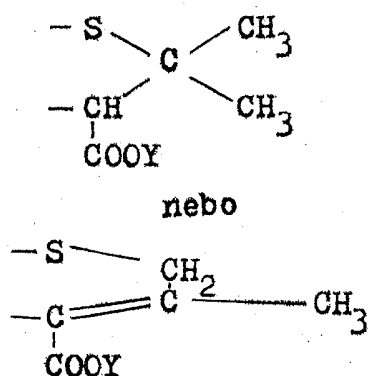
(54) Způsob výroby penicilinů a cefalosporinů

1

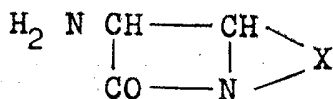
Vynález se týká způsobu výroby penicilinů a cefalosporinů obecného vzorce I



ve kterém R značí fenyl, popřípadě substituívaný hydroxykem a X skupinu obecného vzorce

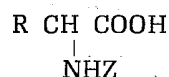


kde Y značí atom vodíku nebo alkalického kovu, acylací β —laktamových aminokyselin obecného vzorce II



ve kterém X značí totéž co ve vzorci I, reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce III

2



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I a Z chránicí skupinu, zejména směsným anhydridem, například s kyselinou pivalovou nebo chlormravenčí, v prostředí organického rozpouštědla mísitelného s vodou, například acetonu, při teplotách -20 až -60°C .

Je známo, že směsné anhydridy lze připravovat při teplotách -10 až 0°C a jejich příprava není provázena přílišným vývojem tepla, k vlastní acylaci je však zapotřebí teploty alespoň -20°C , nejlépe kolem -30°C . Má-li se zabránit rozkladu směsného anhydridu a případným dalším kondenzačním reakcím po předčasném odštěpení chránicí skupiny, je nezbytné uvést reakční složky co nejrychleji do vzájemného styku. Průběh vlastní acylace je provázen významným vzestupem teploty, jemuž je nutno předcházet mimořádně účinným vnějším chlazením. Nepodaří-li se totiž tento teplotní skok kontrolovat, výtěžky acylace významně klesají, popřípadě celá syntéza končí nezdarem. To nutí výrobce, aby používali nákladných, mimořádně účinných zařízení k vnějšímu chlazení. V praxi to znamená jistit reakci podchlazením reakční směsi na teploty alespoň o 20°C nižší než vyžaduje vlastní acylace. V případě nedostatku takových zařízení se musí výrobce uchýlit k práci v malých násadách, čímž se výroba prodražuje a stává neefektivní, pracovní proces váže příliš mnoho odborných pracovníků.

Odstranění tohoto nedostatku by tedy by-

lo velice žádoucí a vedlo by mj. ke zvýšení hospodárnosti produkce.

Uvedený problém řeší vynález tak, že v podstatě eliminuje zcela potřebu nákladného chlazení. K výrobě penicilinů a cefalosporinů obecného vzorce I stačí například obvyklé solankové zařízení, které zajistí dostatečně nízkou teplotu při přípravě směsného anhydridu kyseliny obecného vzorce III a dostatečné předchlazení roztoku β — aminolaktamové aminokyseliny obecného vzorce II.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby penicilinů a cefalosporinů obecného vzorce I acylací β — laktamových aminokyselin obecného vzorce II reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce III, zejména směsným anhydridem, například s kyselinou pivalovou nebo chlormravenčí, v prostředí organického rozpouštědla mísitelného s vodou, například acetonu, při teplotách pod -20°C , jehož podstata spočívá v tom, že se jako činidla zajišťujícího teplotu reakční směsi při acylaci pod -20°C používá pevného kysličníku uhličitého nebo kapalného dusíku.

Vynález vychází ze zjištění, že roztoky reakčních složek, zejména směsného anhydridu v acetonu představují vlastně po použití vhodného činidla optimální chladicí lázeň, takže se lze zcela obejít bez použití vnějšího chlazení. Přídavek již poměrně malého množství pevného kysličníku uhličitého do uvedené reakční směsi způsobí rychlé ochlazení na požadovanou nízkou teplotu. Obdobně lze použít například kapalného dusíku apod. Přidání malého přebytku činidla typu pevného kysličníku uhličitého umožňuje dostatečnou kontrolu uvedené exotermní reakce a acylaci lze pak provádět při optimální teplotě -20 až -30°C .

Vynález využívá též překvapujícího zjištění, že příslušné směsné anhydridy, které jsou velmi labilní a citlivé, zejména v přítomnosti β — dikarbonylových kondezátů v molekule, nereagují ani s kysličníkem uhličitým ani s vlhkostí v něm obsaženou, a rovněž je překvapující, že nereaguje ani kyselina 6-aminopenicilanová, jejíž interakce s kysličníkem uhličitým je obecně známá a vede k degradaci molekuly. Ačkoliv je možné pomocí pevného kysličníku uhličitého nebo kapalného dusíku chladit tu či onu složku, chlazení acetonového roztoku směsného anhydridu je výhodnější.

Vynález jednoduchými technickými prostředky významnou měrou usnadňuje výrobu důležitých léčiv v provozním měřítku.

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

Příklady provedení

Příklad 1

Příprava amoxycilinu

a) Příprava roztoku kyseliny 6-aminopenicilanové

26,0 g kyseliny 6-aminopenicilanové se suspenduje v 80 ml vody a za míchání se rozpustí přidavkem zředěného vodného roztoku amoniaku (2:1) do hodnoty pH 7,8. Získaný roztok se zředí 80 ml acetonu a ochladí na teplotu -10°C .

b) Příprava roztoku směsného anhydridu
Do 160 ml bezvodého acetonu se vnese 37,8 g kondensačního produktu draselné soli p-hydroxyfenylglycinu s acetocetanem ethylnatým, suspenze se ochladí na teplotu -10°C , přidá se kapka N,N-dimethylbenzylaminu a asi během 2 minut se přidá 12 ml chlormravenčanu ethylnatého. Reakční směs se míchá při teplotě -10°C dalších 5 minut. Takto se získá roztok směsného anhydridu, který obsahuje vyloučený chlorid sodný.

c) Acylace kyseliny 6-aminopenicilanové
Připravený roztok směsného anhydridu se ochladí na -40°C přidáním několika kousků pevného kysličníku uhličitého. Potom se najednou přidá roztok kyseliny 6-aminopenicilanové ochlazený na -10°C . Teplota reakční směsi vystoupí asi na -20°C , míchá se 1 hodinu a teplota se nechá vystoupit až na 0°C . Hodnota pH reakční směsi se upraví přidavkem zředěné kyseliny chlorovodíkové (2:1) na 2,5 během asi 30 minut. Po této době se již nic nemění. Reakční směs se extrahuje 2x po 350 ml toluenu, vodná vrstva se oddělí, vyčistí aktivním uhlím a zfiltruje.

Filtrát se upraví zředěným vodným amoniakem na hodnotu pH 5,2. Okamžitě vykrytalizuje trihydrát amoxycilinu, který se odsaje, promyje 60% vodným acetonem, bezvodým acetonem a petroletherem. Výtěžek 28,2 g trihydrátu amoxycilinu, s obsahem blízkým teoretickému, odpovídajícího lékopisným požadavkům.

Příklad 2

Příprava amoxycilinu

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 se stejným množstvím výchozích látek s tím rozdílem, že se roztok směsného anhydridu v acetonu ochladí přidáním pevného kysličníku uhličitého až na teplotu -55°C a po přidání roztoku kyseliny 6-aminopenicilanové se teplota při acylaci nechá vystoupit na 32°C . Zpracováním reakční směsi jako v příkladu 1 se získá 29,2 g trihydrátu amoxycilinu stejných vlastností jako v příkladu 1.

Příklad 3

Příprava amoxycilinu

a) Příprava roztoku kyseliny 6-aminopenicilanové

2,6 g kyseliny 6-aminopenicilanové se rozpustí stejně jako v příkladu 1 a roztok se ochladí na teplotu -12°C .

b) Příprava roztoku směsného anhydridu
3,7 g kondensátu draselné soli p-hydroxyfenylglycinu s acetocetanem ethylnatým se

suspenduje v 16 ml acetonu a za míchání se přidá mikrokapka N,N-dimethylbenzylaminu. Suspenze se ochladí na teplotu -10°C a při této teplotě se přikape během 2 minut 1,5 g chloridu kyseliny pivalové. Teplota reakční směsi se nechá vystoupit na 10°C a při této teplotě se míchá 30 minut.

c) Acylace kyseliny 6-aminopenicilanové
Připravený roztok směsného anhydridu se ochladí přidáním pevného kysličníku uhlíčitého na teplotu -20°C a při této teplotě se přidá připravený roztok kyseliny 6-aminopenicilanové. Reakční směs se zpracuje stejně jako v příkladu 1. Získá se 2,1 g trihydrátu amoxycilinu stejných vlastností jako v příkladu 1.

Příklad 4

Příprava ampicilinu

a) Příprava roztoku kyseliny 6-aminopenicilanové

Z 5,85 g kyseliny 6-aminopenicilanové se připraví roztok stejně jako v příkladu 1 a ochladí se na -12°C .

b) Příprava roztoku směsného anhydridu
Stejně jako v předchozích případech se připraví roztok směsného anhydridu z 9,9 g kondensátu acetoctanu ethylnatého s draselnou solí D-(-)-fenylglycinu a 2,84 ml chlormravenčanu ethylnatého.

c) Acylace kyseliny 6-aminopenicilanové
Acylace se provede v roztoku směsného anhydridu, který byl ochlazen na teplotu -30°C . Po zpracování jako v předchozích případech se získá 7,0 g zcela čistého trihydrátu ampicilinu.

Příklad 5

Stejně jako v předchozích případech se z 3,0 g kyseliny 6-aminopenicilanové, 5 g kondensátu draselné soli D-(-)-fenylglycinu s acetoctanem ethylnatým a 1,8 g chloridu kyseliny pivalové, za chlazení pevným kysličníkem uhlíčitým na teplotu -20°C při acylaci, získají 2,0 g zcela čistého trihydrátu ampicilinu.

Příklad 6

Příprava amoxycilinu

Postupuje se stejně jako v příkladu 1 ze stejných navážek, s tím rozdílem, že se při acylaci kyseliny 6-aminopenicilanové roztok dříve připraveného směsného anhydridu ochladí na teplotu -40°C přidáním kapalného dusíku buď přímo do reakční směsi nebo chlazením pomocí chladičí spirály umístěné v reakční směsi, v jejímž středu je umístěno výkonné míchadlo. Chladičí spirálu lze odstranit poté, kdy teplota reakční směsi se nechá vystoupit na 0°C . Po zpracování reakční směsi jako v příkladu 1 se získá 30 g trihydrátu amoxycilinu stejných vlastností jako má produkt získaný v tomto příkladu.

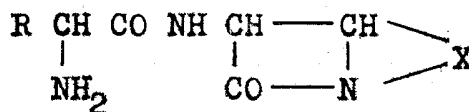
Příklad 7

Příprava cefalexinu

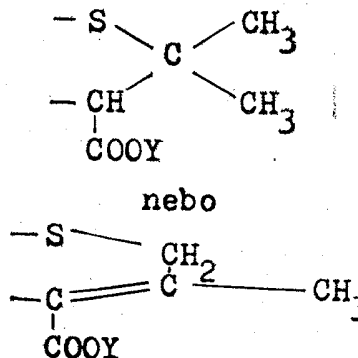
21,4 g kyseliny 7-aminodesacetoxycefalosporanové a 22,4 g bis-trimethylsilylmočoviny se suspenduje ve 200 ml bezvodého dimethylformamidu a reakční směs se zahřívá 1 hodinu na 40°C pod zpětným chladičem. Potom se ochladí přidáním pevného kysličníku uhlíčitého nebo kapalného dusíku na teplotu -20°C . Přidá se 13 ml dimethylanilinu a při stejné teplotě se během 5 minut přidá 23,0 g hydrochloridu D-(-)-fenylglycinchloridu. Značně exotermní reakce se udržuje na teplotě -20°C dalším přidáváním jednoho z obou uvedených činidel. Potom se reakční směs míchá dalších 15 minut při teplotě -15°C . Vznikne čirý roztok, ke kterému se přidá najednou 6 ml bezvodého ethanolu. Tím se teplota reakční směsi zvýší samovolně na 0°C . Po 5 minutách míchání se přikape 25 ml vody a pH reakční směsi se upraví vodným roztokem amoniaku na hodnotu 6,5. Vykřystaluje 42 g dimethylformamidového komplexu cefalexinu, ze kterého se izoluje hydrát cefalexinu známým způsobem.

Předmět vynálezu

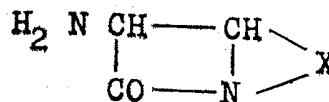
Způsob výroby penicilinů a cefalosporinů obecného vzorce I



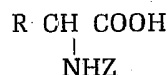
ve kterém R značí fenyl, popřípadě substituovaný hydroxylem a X skupinu obecného vzorce



kde Y značí atom vodíku nebo alkalického kovu, acylací β - laktamových aminokyselin obecného vzorce II



ve kterém X značí totéž, co ve vzorci I, reaktivním derivátem kyseliny obecného vzorce III



ve kterém R značí totéž co ve vzorci I a Z chránicí skupinu, zejména směsným anhydridem, například s kyselinou pivalovou ne-

bo chlormravenčí, v prostředí organického rozpouštědla mísitelného s vodou, například acetonu, při teplotách -20°C až -60°C , vyznačující se tím, že se jako činidla zajišťují-

cího při acylaci teplotu reakční směsi v rozmezí -20°C až -60°C používá pevného kysličníku uhličitého nebo kapalného dusíku vnášeného do reakční směsi.