



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.10.78 (P. 210566)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 16.06.80

Opis patentowy opublikowano: 25.10.1983

Int. Cl.³ C07C 149/243
//A61K 31/195

Twórcy wynalazku: Stefan Przepiera, Teresa Saferyjska, Andrzej Jaskowski, Maria Siuda, Maciej Klauze, Zdzisław Majer

Uprawniony z patentu: Kutnowskie Zakłady Farmaceutyczne „POLFA”,
Kutno (Polska)

Sposób otrzymywania D/-/ penicyloaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania D/-/ penicyloaminy ewentualnie chlorowodoru D/-/ penicyloaminy.

D/-/ penicyloamina jest stosowana między innymi w leczeniu choroby Wilsona, chorobach gośćcowych oraz w leczeniu zatruc metalami ciężkimi takimi jak ołów i rtęć.

Zgłoszone w ostatnich latach rozwiązania dotyczące otrzymywania D/-/ penicyloaminy polegają na degradacji pierścienia tiazolidynowego penicylin przy użyciu hydrazyn lub ich soli.

Opis patentowy RFN nr 2 605 563 podaje metodę otrzymywania D/-/ penicyloaminy z wolnych penicylin i hydrazyn, nie zawiera natomiast sposobu uzyskiwania D/-/ penicyloaminy przy stosowaniu bezpośrednio do reakcji soli penicylin i soli hydrazyn, to jest form stabilnych będących przedmiotem obrotu handlowego oraz bezpieczniejszych w użyciu.

Według tego opisu proces polega na reakcji penicyliny i hydrazyny w rozpuszczalnikach organicznych: metanol, etanol, benzen, dioksan, chlorek metylenu, chloroform a następnie reakcji hydrolizy utworzonego hydrazynu kwasu penicylowego. Hydrolizę tę prowadzi się w wodzie w temperaturze 50—100°C przez 3—10 godzin. W przypadku rozpuszczalników typu benzen, chlorek metylenu, chloroform czyli nie mieszających się z wodą hydrolizę prowadzi się po uprzednim odde-

2

stylowaniu rozpuszczalnika organicznego ze środowiska reakcji.

W przypadku rozpuszczalników typu etanol, metanol, dioksan czyli mieszających się z wodą hydrolizę prowadzi się bez usuwania rozpuszczalnika organicznego ze środowiska reakcji. Dalszy przerób w celu wyodrębnienia D/-/ penicyloaminy z roztworu poreakcyjnego prowadzi się znany sposóbem.

Proces otrzymywania D/-/ penicyloaminy według tej metody przebiega z wydajnością 75—90%. Czystość uzyskanej D/-/ penicyloaminy określona skręcalnością właściwą $[\alpha]_D^{25}$ waha się od +/- 60° do +/- 61,2°.

Opis patentowy W. Brytanii nr 1 476 924 wymienia wśród stosowanych surowców sole penicylin i sole hydrazyn, lecz podany sposób prowadzenia reakcji w wodzie lub w rozpuszczalnikach organicznych takich jak nityle lub alkohole o ilości atomów węgla 1—6 prowadzi do uzyskania w masie poreakcyjnej w przybliżeniu równomolekularnej mieszaniny D/-/ penicyloaminy, pirazolonu i soli nieorganicznych lub organicznych, rozdzielanych następnie metodami tradycyjnymi, kłopotliwymi i zdecydowanie obniżającymi sumaryczną wydajność jak i jakość otrzymanego produktu.

Według tego opisu w I etapie reakcji sole penicylin i hydrazyny lub ich sole reagują w wodzie lub rozpuszczalniku organicznym takim jak ni-

tryle lub niższe alkohole w zakresie temperatur 0—100°C tworząc hydrazyd kwasu penicylowego.

W II etapie reakcji przy niezmiennych rozpuszczalnikach w zakresie temperatur 20—120°C następuje hydroliza utworzonego hydrazidu do D/-/ penicyloaminy i pirazonu, przy czym stymulowana jest ona kwasem solnym, octowym bądź mrówkowym.

D/-/ penicyloaminę wyodrębnia się z mieszaniny poreakcyjnej w sposób konwencjonalny, lecz kłopotliwy, z uwagi na to, iż rozpuszczalniki reakcyjne dobrane zostały w ten sposób, że trudno rozpuszczają zarówno D/-/ penicyloaminę jak i pirazon.

Przytoczone przykłady ilustrują, że w przypadku reakcji soli penicylin -N-etylopiperidynowa sól penicyliny G i soli hydrazyn — chlorowodorek hydrazyny uzyskuje się D/-/ penicyloaminę z wydajnością 44,7% i 63,1%.

Czystość uzyskanej D/-/ penicyloaminy określona skręcalnością właściwą $[\alpha]_D^{25}$ waha się od -/ 61,8° do -/ 66,7°.

W omówionych metodach nie podano podstawowego parametru jakim jest zawartość uzyskanej D/-/ penicyloaminy.

Celem wynalazku jest opracowanie metody otrzymywania D/-/ penicyloaminy z soli penicylin i soli hydrazyn, w której poprzez odpowiednią dwuetapową realizację syntezy można w pierwszym etapie usunąć ze środowiska sole nieorganiczne i nadmiar ponadrownoważnikowy reagentów, zanieczyszczenia wprowadzane z surowcami a w drugim etapie dzięki prowadzeniu hydrolizy półproduktu w układzie heterofazowym uzyskać czysty koncentrat wodny D/-/ penicyloaminy tylko nieznacznie zanieczyszczony produktami ubocznymi reakcji i destrukcjami.

Istotą wynalazku jest dwuetapowe prowadzenie syntezy penicyloaminy z soli hydrazyn i soli penicylin w układzie heterofazowym prowadzące do:

1) oddzielenia ilościowego soli nieorganicznej i nadmiarów substratów i zanieczyszczeń wprowadzonych w pierwszym etapie syntezy przez realizację tego etapu w układzie heterofazowym woda — rozpuszczalnik organiczny nie mieszający się z wodą w temperaturze pokojowej przez ściśle określony czas a następnie usunięcie wody zawierającej sól nieorganiczną i nadmiary substratów wykorzystując fakt, że drugi produkt reakcji — hydrazyd jest w wodzie nierozpuszczalny,

2) uzyskania D/-/ penicyloaminy w postaci czystego roztworu wodnego w drugim etapie syntezy przez realizację procesu hydrolizy w układzie heterofazowym na granicy faz przy intensywnym mieszaniu w temperaturze podwyższonej i wykorzystanie faktu, że pirazon, destrukty, produkty uboczne reakcji są w wodzie praktycznie nierozpuszczalne, zaś D/-/ penicyloamina jest praktycznie nierozpuszczalna w rozpuszczalniku organicznym. Dzięki temu po reakcji i rozdzieleniu warstw

w warstwie wodnej znajduje się czysta D/-/ penicyloamina, w warstwie organicznej pozostałe produkty reakcji.

Sposób otrzymywania D/-/ penicyloaminy według wynalazku polega na tym, że sól sodową lub potasową penicyliny i sól hydrazyny o wzorze $RNH-NH_2 \cdot X$, w którym R oznacza grupę aryłową, alkilową, aryłalkilową lub atom wodoru, a X oznacza kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, wprowadza się do mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą zwłaszcza czterochlorkiem węgla, tróchloroetylenem, chloroformem.

Całość miesza się do rozpuszczania reagentów, w temperaturze pokojowej, oddziela się dokładnie warstwę wodną zawierającą sole nieorganiczne, zanieczyszczenia, nadmiary substratów. Do warstwy organicznej zawierającej półprodukt — hydrazyd dodaje się czystą wodę ewentualnie wodny roztwór kwasu solnego i intensywnie miesza się przez 15—45 godzin w temperaturze 50—75°C, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Rozdziela się warstwę wodną i organiczną. Z warstwy wodnej stanowiącej czysty koncentrat D/-/ penicyloaminy ewentualnie chlorowodorek D/-/ penicyloaminy wyodrębnia się D/-/ penicyloaminę ewentualnie chlorowodorek D/-/ penicyloaminy znanymi sposobami.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się D/-/ penicyloaminę z soli penicylin i soli hydrazyn z wydajnością 68,2—72,0%. Czystość uzyskanej D/-/ penicyloaminy określona skręcalnością właściwą $[\alpha]_D^{25}$ waha się od -/ 60,5° do -/ 62°, a zawartością od 97,5% do 98,5%. Parametry te oznaczone są na podstawie Farmakopei Brytyjskiej 1973 r.

Poniższe przykłady wykonania objaśniają bliżej przedmiot wynalazku.

Przykład I. Do układu rozpuszczalników woda (75 ml) — chloroform (140 ml) wprowadza się chlorowodorek fenylhydrazyny (8,3 g, 0,0575M) oraz sól sodową penicyliny G (17,8 g, 0,05M). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 minut, a następnie oddziela się warstwę wodną zawierającą sole nieorganiczne.

Warstwę chloroformową zalewa się świeżą wodą (75 ml), prowadzi się proces w temperaturze 57°C przez 40 godzin. Po schłodzeniu mieszaniny do temperatury pokojowej roztwór sący się. Uzyskuje się 11 g 2-fenilo-4-feniloacetamido-3-pirazo-5-on (11 g, 75,0% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 210—212°C. Roztwór wodny zawierający D/-/ penicyloaminę ekstrahuje się chloroformem (2 × 20 ml) zateża się do sucha, maceruje metanolem (30 ml) i wymraża w temperaturze 0 — +10°C przez 2 godziny. Osad D/-/ penicyloaminy sący się, przemycza zimnym metanolem (20 ml) suszy w temperaturze 30°C. Uzyskuje się D/-/ penicyloaminę (5,2 g, 70,0% wydajności teoretycznej) w postaci drobnokrystalicznego proszku o zawartości 98,5 $[\alpha]_D = -62,0^\circ$.

Przykład II. Metoda prowadzenia procesu jak w przykładzie I lecz używa się soli potasowej penicyliny G (18,6 g, 0,05 M). Uzyskuje się

D/-/ penicyloaminę (5,36 g, 72,0% wydajności teoretycznej) o zawartości czystej substancji 98,5%, $[\alpha]_D = -61,5^\circ$.

Przykład III. Do układu rozpuszczalników woda (75 ml) — chloroform (140 ml) wprowadza się chlorowodorek fenylohydrazyny (8,3 g, 0,0575 M) oraz sól sodową penicyliny G (17,8 g, 0,5 M). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 minut, a następnie oddziela się warstwą wodną.

Warstwę chloroformową zalewa się świeżą wodą (75 ml) oraz wprowadza się stężony kwas solny (7,5 ml). Prowadzi się proces w temperaturze 57°C przez 38 godzin. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, oddziela się warstwę wodną zawierającą chlorowodorek D/-/ penicyloaminy. Roztwór wodny po ekstrakcji chloroformu (2×20 ml) zateża się do sucha. Suchą masę zalewa się acetonem (122 ml), grzeje pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę w temperaturze 56°C , chłodzi, wymraża w temperaturze $0 - +10^\circ\text{C}$, sący, suszy na powietrzu. Osad izopropylidenowej pochodnej poddaje się hydrolizie 1N HCl (22 ml) grzejąc przez 1 godzinę w temperaturze $70 - 80^\circ\text{C}$. Roztwór poreakcyjny zateża się do sucha. Uzyskuje się chlorowodorek D/-/ penicyloaminy (5,6 g, 60,0% wydajności teoretycznej) w postaci białego, krystalicznego proszku o zawartości 98,5%, $[\alpha]_D = -48,0^\circ$.

Przykład IV. Do układu rozpuszczalników woda (75 ml) — trójchloroetylen (140 ml) wprowadza się chlorowodorek fenylohydrazyny (8,3 g, 0,0575 M) oraz sól sodową penicyliny G (17,8 g, 0,05 M). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 minut, a następnie oddziela się warstwę wodną zawierającą sole nieorganiczne. Warstwę chloroformową zalewa się świeżą wodą (75 ml), proces prowadzi się w temperaturze $73,6^\circ\text{C}$ przez 42 godziny. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, roztwór sący się. Uzyskuje się 2-fenilo-4-feniloacetamido-3-pirazolo-5-on (10,3 g, 70,0% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia $199 - 202^\circ\text{C}$. Roztwór wodny D/-/ penicyloaminy ekstrahuje się trójchloroetylenem (2×20 ml), zateża się do sucha, maceruje metanolem (30 ml), wymraża w temperaturze $0 - +10^\circ\text{C}$ przez 3 godziny. Osad D/-/ penicyloaminy sący się, przemycywa zimnym metanolem (20 ml), suszy w temperaturze 30°C . Uzyskuje się D/-/ penicyloaminę w postaci drobnokrystalicznego proszku (5,35 g, 72,0% wydajności teoretycznej) o zawartości 98,0%, $[\alpha]_D = -60,5^\circ$.

Przykład V. Do układu rozpuszczalników woda (75 ml) — czterochlorek węgla (140 ml) wprowadza się chlorowodorek fenylohydrazyny (8,3 g,

0,0575 M) oraz sól sodową penicyliny G (17,8 g, 0,05 M). Całość miesza się w temperaturze pokojowej przez 30 minut, a następnie oddziela się warstwę wodną.

Warstwę chloroformową zalewa się świeżą wodą (75 ml), proces prowadzi się w temperaturze $66,0^\circ\text{C}$ przez 45 godzin. Po schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej, roztwór sący się. Uzyskuje się 2-fenilo-4-feniloacetamido-3-pirazolo-5-on (10 g, 68,0% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia $194 - 198^\circ\text{C}$. Roztwór wodny ekstrahuje się czterochloorkiem węgla (2×20 ml) zateża do sucha, maceruje metanolem (25 ml), wymraża w temperaturze $0 - +5^\circ\text{C}$ przez 2 godziny. Osad D/-/ penicyloaminy sący się, przemycywa metanolem (20 ml) suszy w temperaturze 30°C . Uzyskuje się D/-/ penicyloaminę w postaci drobnokrystalicznego proszku (5,07 g, 68,2% wydajności teoretycznej) o zawartości czystej substancji 97,5%, $[\alpha]_D = -61,5^\circ$.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób otrzymywania D/-/ penicyloaminy ewentualnie chlorowodoru D/-/ penicyloaminy z soli sodowych lub potasowych penicylin i soli hydrazyn o wzorze $\text{RNH} - \text{NH}_2\text{X}$, w którym R oznacza grupę aryłową, alkilową, aryłalkilową lub atom wodoru, a X oznacza kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, polegający na utworzeniu hydrazidu kwasu penicylowego w pierwszym etapie reakcji i hydrolizie utworzonego hydrazidu w drugim etapie reakcji, **znamienny** tym, że obydwie etapy prowadzone są w układzie heterofazowym a mianowicie sól penicyliny i sól hydrazyny o wzorze wyżej podanym wprowadza się do mieszaniny wody z rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, zwłaszcza czterochloorkiem węgla, trójchloroetylenem, chloroformem, miesza się do rozpuszczenia reagentów w temperaturze pokojowej, oddziela sole nieorganiczne, zanieczyszczenia i nadmiary ponadrownoważnikowe substratów w warstwie wodnej, do warstwy organicznej zawierającej półprodukt — hydrazyd, dodaje się wodę, ewentualnie wodny roztwór kwasu solnego i prowadzi się hydrolizę na granicy faz intensywnie mieszając przez 15—45 godzin w temperaturze $50^\circ\text{C} - 75^\circ\text{C}$, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, rozdziela się warstwę wodną i organiczną, z warstwy wodnej stanowiącej czysty koncentrat D/-/ penicyloaminy ewentualnie chlorowodoru D/-/ penicyloaminy wyodrębnia się D/-/ penicyloaminę ewentualnie chlorowodorek D/-/ penicyloaminy przez zateżanie i krystalizację.