

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

204069

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 31 05 79

(21) (PV 3758-79)

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 10 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/16 //
A 61 K 31/43

(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., MARCOVÁ JANA, PRAHA a
MATYÁŠKOVÁ MARIE Ing., Opava

(54) Způsob výroby krystalické sodné soli 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu

1

Vynález se týká způsobu výroby krystalické sodné soli 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu, známého a v terapeutické praxi užívaného polosyntetického antibiotika oxacilinu.

Způsob přípravy tohoto antibiotika, jehož aplikační formou je sodná sůl, je znám (čs. patenty č. 112 401, 117 115 a 142 318). Jeho podstatou je analogie Schotten-Baumanovy reakce, spočívající v acylaci kyseliny 6-aminopenicilanové (dále pro stručnost 6-APK) chloridem kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-karboxylové, zejména acylací sodné soli 6-APK ve vodném acetonu, přičemž uvedený chlorid je rovněž v roztoku, například v acetonu.

Je rovněž známa příprava polosyntetických penicilinů tzv. silanovým způsobem (britský pat. spis č. 1 008 468), spočívající v silylaci 6-APK některým ze známých silylačních činidel a v následující acylaci zmíněným chloridem. Po odstranění ochranných skupin se antibiotikum izoluje. Tato technika získávání polosyntetických β -laktamových antibiotik je považována za dosud nejpokrokovější výrobní technologii, protože ve srovnání se starším způsobem se pracuje v mnohem menších objemech, dosahuje se dobrých výtěžků a antibiotika jsou velmi čistá. Z ekonomických důvodů je výhodné

2

používat nejlevnějších silanových činidel, například dimethyldichlorsilanu.

Po skončení acylace se u obou způsobů postupuje v podstatě stejně, tj. hodnota pH alkalického roztoku antibiotika ve formě kyseliny, na kterou byla reakční směs popřípadě upravena, se upraví roztokem minerální kyseliny na 2 až 3, kdy se vyloučí volná kyselina, která se vyjme do organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, s výhodou do octanu butylnatého. Z extraktu se po vysoušení a analytickém zhodnocení obsahu antibiotika sráží obvyklým způsobem terapeuticky použitelná sodná sůl (pomocí roztoků kyseliny α -ethylkapronové nebo pevného octanu sodného). Zatímco tento způsob je vcelku bez problémů při prvé klasické cestě k přípravě isoxazolových antibiotik objevují se při použití silanové techniky vážné potíže. Jejich princip spočívá v tom, že je nezbytné pracovat v rozpouštědle, které je netečné k silanovému činidlu a jeho derivátům. Rozpouštědlem optimálních vlastností je v tomto případě methylenchlorid. Je však rovněž známo, že při extrakci látek z halogenovaných uhlovodíků do alkalického prostředí se obvykle tvoří velice tvrdší emulze. Pomalé oddělování fází porušuje stechiometrii celého procesu a snižuje tím výtěžek žádaného antibiotika, nehle-

dě k tomu, že při zdlouhavém rozdělování emulzí nastává destrukce molekuly antibiotika. Zatímco silanová technika je velice vhodná pro přípravu α -amino-polosyntetických penicilinů, ve skupině izoxazolové byly takto připravovány spíše volné kyseliny, které jsou však z hlediska terapeutického využití nezájímavé.

Bylo zjištěno, že výhodná silanová technika je bez úpravy velice jednoduše aplikovatelná na výrobu terapeuticky použitelných solí, zejména krystalické sodné soli 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu, získávané reakcí kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilanové s donátorem sodíku, například octanem sodným, v prostředí organického rozpouštědla, postupuje-li se způsobem podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve silanovaná kyselina 6-aminopenicilanová acyluje chloridem kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-karboxylové v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, zejména halogenovaného alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou methylenchloridu, po ukončené acylaci a odstranění chránicích skupin se organická fáze oddělí a vysuší, načež se přidávkem roztoku octanu sodného v methanolu, s výhodou 50% methanolického roztoku trihydrátu octanu sodného, vyloučí krystalická sodná sůl 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu, jejíž krystalizace se popřípadě dokončí za přítomnosti dalšího organického rozpouštědla, s výhodou acetonu.

Způsob podle vynálezu ubožňuje vynechání jednoho stupně, tj. celý dřívější způsob izolace volné kyseliny a její extrakci do organického rozpouštědla, ve kterém se převáděla v sodnou sůl, což je značné zjednodušení. Sodná sůl oxacilinu, připravená za podmínek podle vynálezu, krystaluje ve velice dobře vyvinutých krystalech v podstatě z homogenního roztoku, ve velmi čisté formě. Výtěžek lze zvýšit přidáním asi stejného objemu acetonu, nejlépe poté, když skončila krystalizace z methylenchloridu. Srážení sodné soli z methylenchloridového roztoku donátory sodíku lze realizovat mnoha známými způsoby, ovšem použití 50% methanolického roztoku trihydrátu octanu sodného se osvědčilo nejlépe. Krystalizace sodné soli z methylenchloridového roztoku nastupuje

poměrně pomalu, takže zbývá dostatek času k obvyklému vyčištění roztoku, který má být srážen.

Bližší podrobnosti způsobu podle vynálezu jsou patrné z příkladů provedení, které tento vynález pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

Sodná sůl 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu

Do 750 ml trojhrdlé baňky opatřené míchadlem a zpětným chladičem se dá 21,6 g 6-aminopenicilanové kyseliny, 20,3 g bezvodého triethylaminu a 200 ml bezvodého destilovaného methylenchloridu. Potom se za míchání během 3 až 5 minut přikape 11,5 g dimethyldichlorsilanu a reakční směs se zahřívá 2 hodiny k varu. Reakční směs se ochladí na teplotu asi 0 °C, přidá se 13,4 g dimethylanilinu a za míchání se přikape roztok 22,2 g chloridu kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazol-4-karboxylové ve 20 ml methylenchloridu. Reakční směs se míchá další 1 hodinu a její teplota se nechá samovolně vystoupit asi na 20 °C. Potom se vlije do 250 ml vody a rozmíchá, při se z hodnoty 1,9 upraví koncentrovaným vodným amoniakem na hodnotu 2,4. Vodná vrstva se oddělí, methylenchloridová vrstva se promyje 100 ml vody a vysuší síranem sodným. Analytickým zhodnocením se zjistí, že methylenchloridový roztok obsahuje 33,9 g volné oxacilinové kyseliny, tj. 84,5 % teorie, vztaženo na výchozí 6-aminopenicilanovou kyselinu.

Příprava sodné soli

97 ml methylenchloridového roztoku, obsahujícího 11,2 g volné kyseliny oxacilinové ve 100 ml, se sráží přidáním roztoku 2,7 g trihydrátu octanu sodného ve 2,7 ml methanolu. Po stání přes noc se vyloučený produkt odfiltruje, promyje 10 ml acetonu, 10 ml pentanu a vysuší na vzduchu. Výtěžek 5,8 g sodné soli oxacilinu, tj. 52,5 % teorie, s obsahem blízkým teoretickému, bez produktu rozkladu.

Příklad 2

Methylenchloridový roztok oxacilinové kyseliny se připraví stejně jako v příkladu 1. 50 ml tohoto roztoku obsahujícího 11,2 g volné oxacilinové kyseliny ve 100 ml se sráží přidáním roztoku 1,9 g trihydrátu octanu sodného v 1,9 ml methanolu, přidá se dalších 100 ml methylenchloridu a nechá se stát přes noc. Získá se 3,8 g (52 %) sodné soli oxacilinu stejných vlastností jako v příkladu 1.

Příklad 3

150 ml methylenchloridového roztoku oxacilinové kyseliny, jako v příkladu 1 nebo

2, se sráží přidáním roztoku 5,7 g trihydrátu octanu sodného v 5,7 ml methanolu a potom se zředí stejným objemem bezvodého acetonu. Dalším zpracováním jako v příkladu 1 nebo 2 se získá 15,5 g, tj. 70,25 %, sodné soli oxacilinu.

Příklad 4

Postupuje se stejně jako v příkladu 3 s tím rozdílem, že po srážení methanolickým roztokem octanu sodného se přidá aceton až asi po 3 hodinách, kdy končí krystalizace oxacilinu ze samotného methylenchloridu. Výtěžek 14,4 g, tj. 65,3 %, sodné soli oxacilinu ve formě vyvinutých a dobře odsávatelných krystalů.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby krystalické sodné soli 5-methyl-3-fenyl-isoxazolyl-4-penicilinu reakcí kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilanové s donátorem sodíku, například octanem sodným, v prostředí organického rozpouštědla, vyznačující se tím, že se nejprve silanovaná kyselina 6-aminopenicilanová acyluje chloridem kyseliny 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-karboxylové v prostředí netečného organického rozpouštědla nemísitelného s vodou, zejména halogenovaného

alkanu s 1 až 2 atomy uhlíku, s výhodou methylenchloridu, po ukončené acylaci a odstranění chránicích skupin se organická fáze oddělí a vysuší, načež se přidávkem roztoku octanu sodného v methanolu, s výhodou 50% methanolického roztoku trihydrátu octanu sodného, vyloučí krystalická sodná sůl 5-methyl-3-fenylisoxazolyl-4-penicilinu, jejíž krystalizace se popř. dokončí za přítomnosti dalšího organického rozpouštědla, s výhodou acetonu.