

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248744
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 27 05 85

(21) [PV 3802-85]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 05 84
(P-926/84) Jugoslávie

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 499/60
C 07 D 499/68
C 07 D 499/70

(72)

Autor vynálezu

MERSLAVIČ MARJO dr., ZUPET PAVEL dr., GNIDOVEC JOŽE ing.,
VITEZIČ NATALIJA ing., NOVO MESTO (Jugoslávie)

(73)

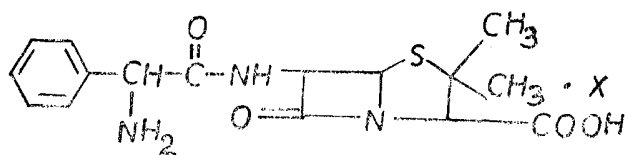
Majitel patentu

KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, N.SOLO., NOVO MESTO (Jugoslávie)

(54) Způsob výroby D(—)-α-aminobenzylpenicilinových derivátů

1

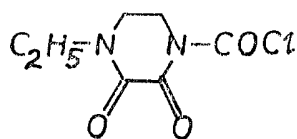
Způsob podle vynálezu spočívá v tom, že se kondenzuje sůl D(—)-α-aminobenzylpenicilinu obecného vzorce II



(II)

kde

X znamená molekulu chlorovodíku nebo triethylaminu s chloridem vzorce III



(III)

a popřípadě se takto získaná sloučenina vzorce I převede na některou ze svých solí, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

2

V případě, že X znamená molekulu chlorovodíku, provádí se kondenzace v rozpouštědle, mísitelném s vodou, například dioxanu, tetrahydrofuranu nebo acetonu, s výhodou ve směsi vody a acetonu při teplotě -10 až +10 °C. V případě, že X znamená molekulu triethylaminu, provádí se kondenzace v rozpouštědle, nemísitelném s vodou, například v methylenchloridu, chloroformu, toluenu nebo xylenu v teplotním rozmezí -10 až +10 °C.

Obě výchozí látky, D(—)-α-aminobenzylpenicilin a 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylchlorid jsou známé sloučeniny, které se běžně dodávají.

Podle známých způsobů se deriváty D(—)-α-aminobenzylpenicilinu vzorce I připravovaly kondenzací soli D(—)-α-aminobenzylpenicilinu (ampicilinu) s alkalickým kovem a 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylchloridu vzorce III ve vodném prostředí. V nevodných prostředích dochází ke kondenzaci mezi silylovanou formou D(—)-α-aminobenzylpenicilinu vzorce II a 4-ethyl-2,3-dioxopiperazinylkarbonylchloridu vzorce III, jak bylo popsáno v publikaci Yakugaku Zasshi 97 (9), 980—986 (1977).

Vynález se liší od známých způsobů tím, že v případě reakce ve vodném prostředí se užije hydrochlorid D(—)-α-aminobenzyl-

penicilinu místo soli této látky s alkalickým kovem.

V případě reakce v rozpouštědlech, nemísitelných s vodou, tj. v případech, že X znamená molekulu triethylaminu, není zapotřebí užít silylovanou formu D(—)- α -aminobenzylpenicilinu, postačí tuto látku pouze rozpustit v triethylaminu. Protože se vypouští silylační stupeň, je způsob podle vynálezu daleko hospodárnější a daleko přijatelnější z hlediska čistoty okolního prostředí, protože v odpadní vodě nedochází k výskytu silanolů.

Výtěžky jsou velmi vysoké, surový produkt je chromatograficky čistý, takže náklady na čištění jsou podstatně sníženy.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Sodná sůl kyseliny 6-[D(—)- α -4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarboxamido]fenylacetamido]penicilanové

4 g ampicilintrihydrátu v suspenzi ve 40 mililitrech vody se rozpustí v koncentrovaném roztoku chlorovodíku. Takto získaný roztok se zředí 250 ml acetonu, zchladí se na teplotu -10°C a pak se začnou přidávat 2 g 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarboxamido]chloridu v roztoku v 50 ml acetonu po jednotlivých kapkách. Směs se ještě hodinu míchá při teplotě -10°C , načež se přidá 1,6 g hydrogenuhličitanu sodného v roztoku ve 40 ml vody. Pak se upraví pH zbylého roztoku po odpaření acetonu za snížené tlaku na hodnotu 7,5 přidáním hydrogenuhličitanu sodného. Získaný roztok se promyje 40 ml methylenchloridu a pH

vodné vrstvy se upraví na hodnotu 2 přidáním 2N roztoku chlorovodíku. Po 2-hodinovém stání se vzniklá sraženina oddělí filtrací a promyje se vodou. Tímto způsobem se ve výtěžku 66 % získá celkem 3,4 g volné kyseliny, která se počíná rozkládat při teplotě 160°C . Vznikne sraženina, která se uvede do suspenze ve vodě a pak se rozpustí přidáním ekvivalentního množství hydrogenuhličitanu sodného, načež se výsledný materiál lyofilizuje. Takto získaný produkt je vhodný pro farmaceutické použití.

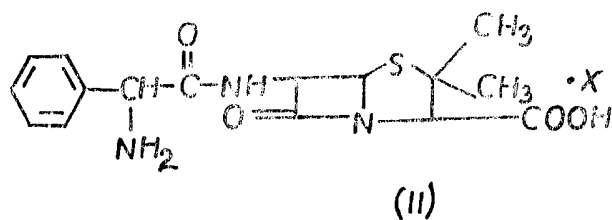
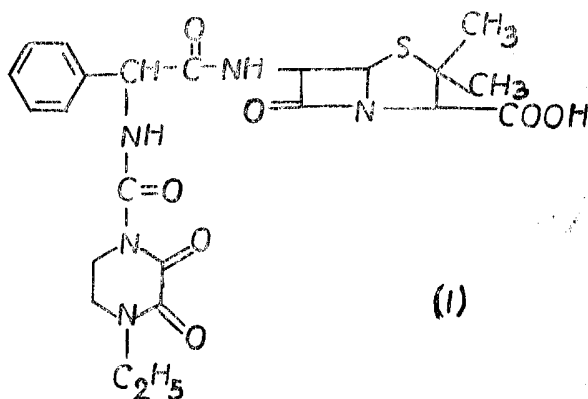
Příklad 2

Sodná sůl kyseliny 6-[D(—)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarboxamido]fenylacetamido]penicilanové

3,5 g bezvodého ampicilinu se uvede do suspenze ve 35 ml methylenchloridu a pak se materiál převede do roztoku přidáním 2,8 mililitrů triethylaminu. Získaný roztok se zchladí na teplotu -10°C a pak se po jednotlivých kapkách počnou přidávat 2 g 4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinylkarboxamido]chloridu, rozpuštěného ve 20 ml methylenchloridu. Reakční roztok se ještě hodinu míchá při teplotě -10°C , načež se přidá 100 ml vody a pH vodné vrstvy se upraví na hodnotu 7,5, vrstvy se oddělí a pH vodné vrstvy se upraví na hodnotu 2 přidáváním 2N roztoku chlorovodíku. Vznikne sraženina, která se oddělí filtrací a promyje se vodou. Tímto způsobem se ve výtěžku 82 % získá 4,3 g chromatograficky čisté volné kyseliny. Takto získaná látka se převede na svou sodnou sůl stejným způsobem jako v příkladu 1.

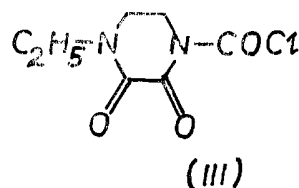
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby D(—)- α -aminobenzylpenicilinových derivátů vzorce I



kde

X znamená molekulu chlorovodíku nebo molekulu triethylaminu, s chloridem vzorce III



a jejich soli, přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačující se tím, že se kondenzuje sůl D(—)- α -aminobenzylpenicilinu obecného vzorce II

a popřípadě se získaný produkt vzorce I převede na sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se v případě, že X znamená molekulu

lu chlorovodíku, užíje rozpouštědlo, mísitelné s vodou.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se v případě, že X znamená molekulu triethylaminu užíje rozpouštědlo nemísitelné s vodou.