



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202504

(11) (B2)

/22/ Přihlášeno 28. 07. 78
/21/ /PV 5022-78/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 29. 07. 77 /32063/
Velká Británie

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/08//
A 61 K 31/43

(40) Zveřejněno 31. 03. 80

(45) Vydáno 15. 04. 83

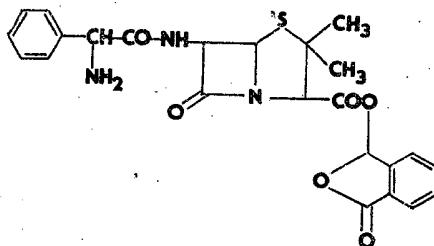
(72) Autor vynálezu BOVERI SERGIO, MÜNZA a PEDRAZZOLI ANDREA, MILÁN /ITÁLIE/

(73) Majitel patentu C M INDUSTRIES, PAŘÍŽ /FRANCIE/

(54) Způsob výroby hydrochloridu ftalidesteru kyseliny 6-[D(-)-alfa-amino-ferylacetamido]penicilanové

Vynález se týká způsobu výroby hydrochloridu ftalidesteru kyseliny 6-[D(-)-alfa-aminofenyl-acetamido]penicilanové.

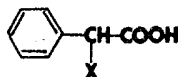
Ftalidester kyseliny 6-[D(-)-alfa-aminofenylacetamido]penicilanové vzorce I



který je v následujícím textu označován jako "talampicilin", je užitečným esterem kyseliny 6-[D(-)-alfa-aminofenylacetamido]penicilanové, která je v následujícím textu označována jako "ampicilin"; tento ester je při perorální aplikaci v humánní a veterinární medicíně dobře absorbován organismem, přičemž ve srovnání s mateřským ampicilinem poskytuje vyšší hladinu účinné látky v krvi.

Talampicilin a jeho adiční soli, zejména jeho hydrochlorid, jsou popsány a nárokovány v anglickém patentovém spisu 1 364 672.

Podle uvedeného anglického patentového spisu se talampicilin připraví způsobem, spočívajícím v reakci ftalidesteru kyseliny 6-aminopenicilanové nebo jejího silylového derivátu s reaktivním acylačním derivátem D-isomeru sloučeniny obecného vzorce II

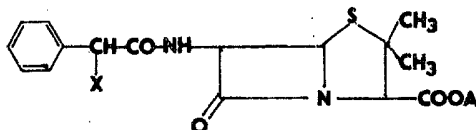


/II/

ve kterém X znamená aminovou skupinu, chráněnou aminovou skupinu nebo skupinu, která může být převedena na aminovou skupinu, v případné eliminaci silylové skupiny a v převedení skupiny převeditelné na aminovou skupinu za neutrálních nebo kyselých podmínek na aminovou skupinu v případě, že X neznámá aminovou skupinu.

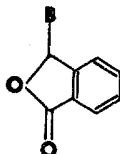
Podle alternativní metody, která je rovněž popsána v uvedeném anglickém patentovém spisu, může být talampicilin rovněž připraven reakcí sloučeniny obecného vzorce III

/D/



/III/

ve kterém X má výše uvedený význam a A znamená například sodík nebo draslík, se sloučeninou obecného vzorce IV



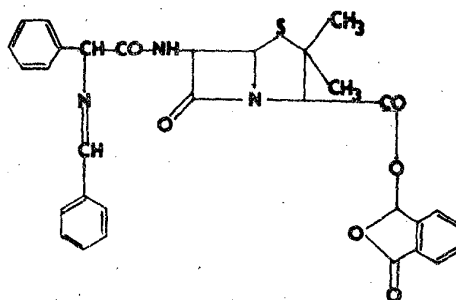
/IV/

ve kterém B znamená například chlor nebo brom, a v případě, že X neznámá aminovou skupinu, převede se také tato skupina za neutrálních nebo kyselých podmínek na aminovou skupinu.

Jako příklady chráněných aminových skupin nebo skupin převeditelných na aminové skupiny lze uvést všechny skupiny, které jsou k danému účelu v chemii penicilinů obvykle používány. Zejména lze uvést například substituovanou benzyloxykarbonylamínovou skupinu, azidovou skupinu nebo enaminové skupiny.

Specifické příklady popisují přípravu talampicilinu v rámci výše uvedených metod. V jednom z takových příkladů se hydrochlorid talampicilinu připraví v celkovém výtěžku 68 % reakcí 6-[D/-/N-methoxykarbonyl-2-propenyl/-α-aminofenylacetamido]penicilanátu draselného neboli ampicilinu draselného, ve kterém je alfa-aminová skupina chráněná v enaminové formě, s 3-brom-ftalidem a následnou hydrolýzou takto získaného produktu vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové při pH 2,5.

V japonském patentovém spisu 77/43839 je popsán jiný způsob výroby talampicilinu, který spočívá v tom, že se uvede v reakci ampicilin s benzaldehydem, načež se na α-/benzilidenamino/benzylpenicilin působí 3-halogenftalidem a takto získaná Schiffova báze obecného vzorce V

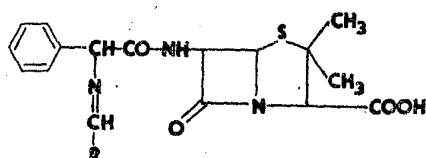


/V/,

se hydrolyzuje za kyselých podmínek.

Podle výhodného provedení způsobu, uvedeného ve výše zmíněném japonském patentovém spisu, se získá hydrochlorid talampicilinu ve výtěžku 62,7 % převedením trihydratovaného ampicilinu na jeho draselnou sůl, reakcí uvedeného draselné soli s benzaldehydem, potom s 3-bromftalidem a konečně hydrolyzou Schiffovy báze rozpuštěné v acetonitrilu působením vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Anglický patentový spis 1 081 093 popisuje sérii Schiffových bází ampicilinu, přičemž uvedené Schiffovy báze mají následující obecný vzorec VI

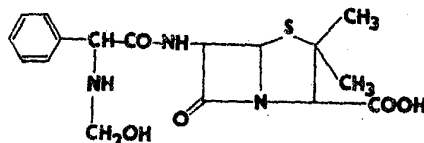


/VI/,

ve kterém R znamená atom vodíku, přímý nebo rozvětvená alkylový zbytek s 1 až 12 uhlíkovými atomy nebo popřípadě substituovanou arylovou nebo aralkylovou skupinu.

Výhodnou sloučeninou podle uvedeného anglického patentového spisu 1 081 093 je produkt obecného vzorce VI, ve kterém R znamená vodík, to je kyselina 6-[D-/α-methylenaminofenyl]-penicilanová, která je dále označována jako "metampicilin" a která má výrazné antibiotické vlastnosti a vzhledem k ampicilinu tu výhodu, že při parenterální aplikaci poskytuje vyšší klučnickovou hladinu antibiotika.

Vzhledem k výše uvedenému obecnému vzorci VI je tedy metampicilin charakterizován přítomností methylenové skupiny. Nicméně může mít následující obecný vzorec VII



/VII/,

charakterizovaný hydroxymethylovou skupinou, jak je to uvedeno v anglickém patentovém spisu 1 060 133, ve kterém se nárokuje příprava sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce VII reakcí ampicilinu s formaldehydem ve vodě a následnou separací vysrážením alkoholem. Skutečná struktura metampicilinu nebyla nikdy objasněna.

Methylenová nebo hydroxymethylová skupina metampicilinu je stabilní v neutrálním nebo alkalickém prostředí, zatímco již i v mírně kyselém prostředí dochází k jejímu odštěpení.

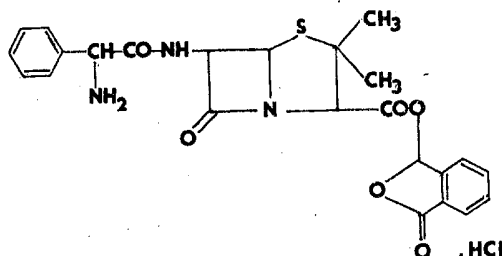
Vzhledem k tomu existuje metampicilin pouze ve formě soli, s výhodou ve formě soli alkalických kovů a amonných solí, a v krvi cirkuluje prakticky nezměněn.

Nyní bylo zjištěno, že reakcí soli alkalického kovu nebo amonné soli metampicilinu s 3-halogenftalidem se získá ve zvýšeném výtěžku ftalidester metampicilinu. Toto zjištění je proto tolik překvapující, že se očekávalo, že methylenová nebo hydroxymethylová skupina metampicilinu bude alespoň částečně atakována kyselostí 3-halogenftalidu.

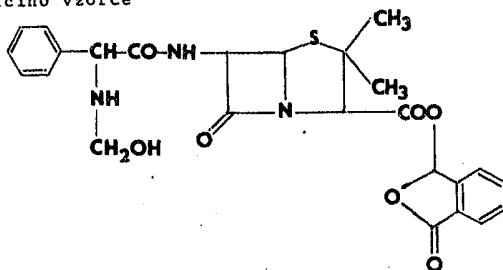
Rovněž bylo shledáno překvapujícím, že ftalidester metampicilinu, kterému se přiřítá hydroxymethylová struktura, je stabilní po dobu několika hodin ve vodě a to dokonce v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové; jeho hydroxymethylová skupina tedy není eliminována ve vodně kyselém prostředí.

Kromě toho bylo zjištěno, že když se rozpustí ftalidester metampicilinu ve vhodném organickém rozpouštědle a když se takto získaný roztok míchá v přítomnosti vodné kyseliny chlorovodíkové, proběhne velmi rychle hydrolyza hydroxymethylové skupiny, čímž vznikne v prakticky kvantitativním výtěžku hydrochlorid talampicilinu. Bylo tedy zjištěno, že hydrochlorid talampicilinu může být připraven v celkovém výtěžku až 90 až 92 % ze soli alkalického kovu metampicilinu dokonce bez izolace ftalidesteru metampicilinu jako meziproductu.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy hydrochloridu ftalidesteru kyseliny 6- [p/-/-α-aminofenylacetamido]penicilanové následujícího obecného vzorce



jehož podstata spočívá v tom, že se uvede v reakci sál alkalického kovu metampicilinu s 3-halogenftalidem v organickém rozpouštědle, reakční směs se nalije do vody a získaný ftalidester metampicilinu následujícího vzorce



se hydrolyzuje ve dvoufázovém organicko-vodném rozpouštědle v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

Při způsobu podle vynálezu se s výhodou jako soli alkalického kovu metampicilinu použije sodné soli metampicilinu.

Při reakci soli alkalického kovu metampicilinu s 3-halogenftalidem se s výhodou použije jako organického rozpouštědla polárního aprotického rozpouštědla.

Jako 3-halogenftalidu se výhodně použije 3-bromftalidu. Jako dvoufázového organicko-vodného rozpouštědla v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové se s výhodou použije směsi acetonu nebo octanu ethylnatého a vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové.

Vzhledem k dosud známým způsobům má způsob podle vynálezu výhodu v tom, že poskytuje hydrochlorid talampicilinu vysoké kvality v prakticky kvantitativním výtěžku ze solí metampicilinu, které se samotné připravují rovněž v prakticky kvantitativním výtěžku ze solí ampicilinu a formaldehydu. Další výhoda způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že použitá výchozí látka, zejména natriummetampicilin, představuje dobře známé antibiotikum, které tvoří účinnou látku mnoha farmaceutických přípravků, a je tedy dostupná v čistém stavu.

Při praktickém provádění způsobu podle vynálezu se 3-halogenftalid rozpustí ve vhodném organickém rozpouštědle, jakým je například dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně, načež se k takto získanému roztoku přidá sůl alkalického kovu metampicilinu. Reakce se provádí při teplotě 10 až 30 °C, s výhodou při teplotě 15 až 20 °C a je ukončena po 2 až 3 hodinách míchání.

Reakční směs se potom nalije do vody a vyloučený ftalidester metampicilinu může být izolován o sobě známými postupy, anebo se rozpustí v organickém rozpouštědle, jakým je s výhodou aceton nebo octan ethylnatý, načež se k takto získanému roztoku přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové. Po 30 až 60 minutách je hydrolýza ukončena a hydrochlorid se izoluje o sobě známým způsobem.

V následující části popisu bude za účelem bližšího objasnění podstaty vynálezu uvedeno několik příkladů provedení.

P ř í k l a d 1

K míchanému roztoku 160 g 3-bromftalidu ve 1 250 ml dimethylformamidu se přidá během 10 minut a při teplotě 15 až 20 °C 301 g natriummetampicilinu. Tato směs se potom ponechá za míchání tři hodiny při uvedené teplotě, načež se nalije do 5 kg ledové vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje 1 000 ml chladné vody, načež se rozpustí v 1 500 ml octanu ethylnatého. Zbývající voda se odežene a organický roztok se vysuší nad bezvodým síranem sodným; potom se objem roztoku zmenší na 1 000 ml odpařením rozpouštědla při teplotě 35 až 40 °C za sníženého tlaku.

Takto získaný roztok se potom za míchání pomalu vlije do 2 000 ml diethyletheru a vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje diethyletherem.

Tímto způsobem se získá 335 g /83,4 % teoretického výtěžku/ ftalidesteru metampicilinu. Rezultující produkt taje při teplotě 164 až 167 °C za rozkladu.

V případě, že se natriummetampicilinu, kterého se použije jako výchozího produktu, přisuzuje struktura, která je identická s výše uvedeným obecným vzorcem VII, potom je výtěžek uvedených příprav roven 87,3 % teoretického výtěžku.

P ř í k l a d 2

K míchanému roztoku 160 g 3-bromftalidu ve 1 250 ml dimethylformamidu se přidá během 10 minut a při teplotě 15 až 20 °C 301 g natriummetampicilinu. Takto získaná směs se potom míchá při uvedené teplotě po dobu 3 hodin, načež se nalije na 5 kg ledové vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje a promyje 1 000 ml ledové vody, načež se rozpustí v 1 700 ml octanu ethylnatého. Zbývající voda se odežene a k organickému roztoku se přidá 750 ml jednonormální kyseliny chlorovodíkové a 1 850 ml vody a takto získaná směs se míchá po dobu 45 minut. Vodná vrstva se oddělí, promyje 300 ml diethyletheru a zfiltruje na filtru nasyceném HCl.

K získanému čirému roztoku se za míchání přidá 1 300 ml methylenchloridu a potom 900 g chloridu sodného, načež se reakční směs míchá po dobu několika minut. Methylenchloridová vrstva se oddělí, vodný roztok se extrahuje 300 ml methylenchloridu, načež se spojené organické fáze vysuší nad bezvodým síranem sodným a odpaří na konečný objem asi 1 200 ml.

Rezultující roztok se za míchání nalije do 2 300 ml diethyletheru. Vyloučený produkt se odfiltruje a promyje asi 350 ml diethyletheru. Získá se 335 g hydrochloridu talampicilinu /celkový výtěžek: 82,5 % teoretického výtěžku/. Získaná sloučenina je identická s autentickým vzorkem hydrochloridu talampicilinu.

Pro $C_{24}H_{23}N_3OS \cdot HCl$

vypočteno: 55,65 % C, 4,67 % H, 8,11 % N, 6,19 % S, 6,84 % Cl;
nalezeno: 54,21 % C, 4,88 % H, 7,86 % N, 6,03 % S, 6,51 % Cl.

Obsah H_2O : 3 %

Infračervené spektrum /KBr/: 1 780, 1 690, 1 295, 1 150, 985, 760 a 700 cm^{-1} .

Jestliže se výchozímu natriummetampicilinu přisuzuje struktura identická vzorci VII, potom činí výtěžek uvedené přípravy 86,3 % teoretického výtěžku.

P ř í k l a d 3

K míchanému roztoku 160 g 3-bromftalidu ve 1 250 ml dimethylformamidu se přidá během 10 minut při teplotě 15 až 20 °C 301 g natriummetampicilinu. Takto získaná směs se potom míchá při uvedené teplotě po dobu tří hodin, načež se nalije do 5 kg ledové vody.

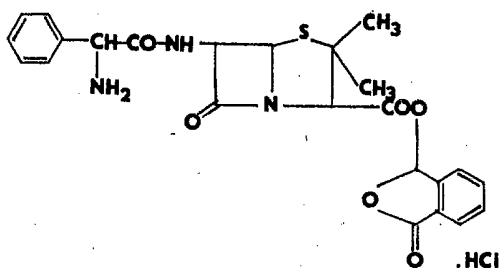
Směs se potom vyjme 1 500 ml octanu ethylnatého a rezultující vodný roztok se ještě extrahuje 300 ml octanu ethylnatého. Spojené organické fáze se promyjí 400 ml vody, načež se k organickému roztoku přidá 750 ml kyseliny chlorovodíkové /1 N/ a 1 850 ml vody. Reakční směs se potom míchá po dobu 45 minut při okolní teplotě. Dále se postupuje jako v příkladě provedení 2, přičemž se získá 349 g hydrochloridu talampicilinu, který je identický s autentickým vzorkem.

Celkový výtěžek: 85,9 % teoretického výtěžku.

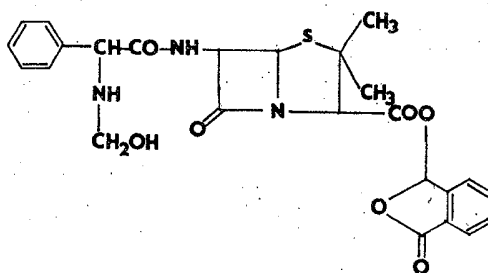
Jestliže se výchozímu natriumtalampicilinu přisuzuje struktura identická s výše uvedeným vzorcem VII, potom činí výtěžek uvedené přípravy 90 % teoretického výtěžku.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby hydrochloridu ftalidesteru kyseliny 6-[D/-/- α -aminofenylacetamido]penicilanové vzorce



vyznačený tím, že se uvede v reakci sůl alkalického kovu metampicilinu s 3-halogenftalidem v organickém rozpouštědle, reakční směs se nalije do vody a získaný ftalidester metampicilinu



se hydrolyzuje ve dvoufázovém organicko-vodném rozpouštědle v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se jako soli alkalického kovu metampicilinu použije sodné soli metampicilinu.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že se při reakci soli alkalického kovu metampicilinu s 3-halogenftalidem použije jako organického rozpouštědla polárního aprotického rozpouštědla.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se jako 3-halogenftalidu použije 3-bromftalidu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako dvoufázového organicko-vodného rozpouštědla v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové použije směs acetonu nebo octanu ethylnatého a vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové.