



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

206 993

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 25 10 79  
(21) PV 7258-79

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 491/04

(40) Zveřejněno 15 09 80

(45) Vydáno 01 11 83

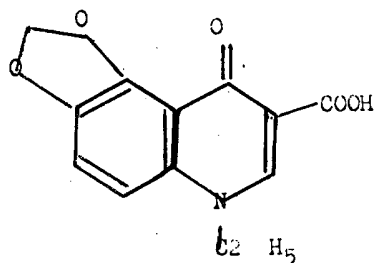
(75)

Autor vynálezu SMRŽ RUDOLF ing.CSc.a ŠTROF JIŘÍ, PRAHA

(54) Způsob oddělování polohového izomeru kyseliny oxolinové

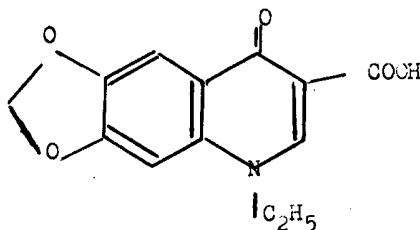
1

Vynález se týká způsobu oddělování polohového izomeru kyseliny oxolinové vzorce I



/I/.

tj. 1- ethyl - 5, 6 - methylendioxy - 4 - chinolon - 3 - karboxylové kyseliny, od kyseliny oxolinové vzorce II



/ II / ,

tj. 1 - ethyl - 6, 7 - methylendioxy - 4 - chinolon - 3 - karboxylové kyseliny.

Kyselina oxolinová je chemoterapeutikum s vysokou účinností především proti gramnegativním mikrobům. Významně se tato látka uplatňuje při léčbě infekcí močových cest. Je účinnou součástí přípravků známých pod různými obchodními názvy.

208 883

Poprvé připravil kyselinu oxolinovou Kaminsky se sp.několikastupňovou syntézou / J.Med. Chem. 11, 160, 1968, USA pat.spis. č. 3,172.811, francouzský pat.spis. č.998 309 /.

Stěžejním stupněm syntézy je cyklizační reakce diethylesteru kyseliny / (3,4 - methyl - endioxoanilino ) methylen / malonové na ethylester kyseliny oxolinové. Z literatury jsou známy v podstatě dva způsoby provádění cyklizační reakce. Podle citovaného USA pat.spisu se cyklizační reakce provádí termicky při teplotě kolem 250 °C, například v prostředí difenyletheru. Tato reakce, jak je patrné, vyžaduje poměrně drastické podmínky a jejich přísné dodržování. I když v laboratorních podmínkách je tato reakce zvládnutelná, je provozní realizace velmi obtížná a klade vysoké nároky na aparaturní vybavení.

Cyklizační reakce podle japonského pat.spisu č.18 141, realizovaná za přítomnosti kyselých katalyzátorů, například fosforoxychloridu, kyseliny fosforečné, bórtrifluoridetherátu nebo směsi acetanhydridu a kyseliny sírové, znamená podstatné zjednodušení tohoto stupně syntézy. Cyklizace probíhá za poměrně mírných reakčních podmínek s vysokými výtěžky a umožňuje z technologického hlediska i snadnou provozní realizaci.

Kvalita takto připravené kyseliny oxolinové je však podle závazného analytického hodnocení nevyhovující pro použití v humánní medicíně, protože jde o směs dvou látek, kyseliny oxolinové a nežádoucí vedlejší složky. Odstranění této vedlejší složky z kyseliny oxolinové obvyklými čistícími nebo separačními metodami je velmi obtížné a neekonomické.

Podrobným studiem jednotlivých metod kyselí cyklizace podle citovaného japonského patentu bylo zjištěno, že produktem cyklizace je vždy uvedená směs kyseliny oxolinové a nežádoucí vedlejší složky. Isolace této látky s jejím fyzikálně-chemickým rozбором bylo zjištěno, že nežádoucí složka je polohový izomer kyseliny oxolinové vzorce I. Vzniká v průběhu cyklizační reakce a jeho obsah v kyselině oxolinové činí 3 až 5 % hmot. v závislosti na použité metodě.

Pokusy o čištění kyseliny oxolinové krystalizací, například z etanolu, metanolu, dimethylformamidu, z organických kyselin, například octové nebo mravenčí, z anorganických kyselin, například z koncentrované nebo zředěné kyseliny chlorovodíkové, byly neúspěšné. Rovněž neúspěšné byly pokusy o extrakci izomeru. Přesrážení kyseliny oxolinové přes sodnou nebo draselnou sůl, resp. postup spojený s izolací těchto solí byl málo účinný. I když se podařilo některými postupy snížit obsah izomeru, byly velmi ztrátové a neekonomické.

S překvapením bylo zjištěno, že oddělení polohového izomeru kyseliny oxolinové vzorce I od kyseliny oxolinové vzorce II lze snadno a velmi účinně realizovat způsobem podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se výchozí směs ethylesteru kyseliny oxolinové a ethylesteru jejího isomeru krystaluje ze zředěné minerální kyseliny, s výhodou z 20 % kyseliny chlorovodíkové nebo z alifatické kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou z kyseliny octové, načež se získaný čistý ethylester kyseliny oxolinové alkalicky zmydlní, například působením 5 až 7% roztoku hydroxidu sodného a kyselina oxolinová se izoluje okyselením, například plynným kysličníkem uhličitým.

Krystalizace surového produktu cyklizace ve formě směsi ethylesteru polohového izomeru kyseliny oxolinové a ethylesteru kyseliny oxolinové za uvedených podmínek se ukázala jako optimální cesta k získání čisté kyseliny, snadno realizovatelná s minimálními nároky na zařízení a obsluhu i v technickém měřítku. Metodou volby je především krystalizace z 20% kyseliny chlorovodíkové, poskytující zcela čistý, dobře krystalující hydrochlorid ethylesteru kyseliny oxolinové; hydrochlorid polohového izomeru zůstává téměř kvantitativně v matečném louhu.

Pro další postup, tj. pro uvolnění kyseliny oxolinové, což je rutinní záležitost, je použitelný ještě vlhký krystalický hydrochlorid tak, jak se získá zpracováním krystalizátu. Způsob podle vynálezu poskytuje čistou kyselinu oxolinovou, prostou polohového izomeru, ve výtěžcích kolem 85 % teorie.

• Bližší podrobnosti vyplývají z příkladů provedení.

#### Příklad 1

30 g směsi ethylesteru kyseliny oxolinové a jejího izomeru se vnese za míchání do 150 ml 20% kyseliny chlorovodíkové a vzniklá disperze se vyhřeje na teplotu 80 až 85 °C. Po dosažení této teploty se směs ethylesterů rozpustí. V případě, že roztok není čirý nebo že obsahuje nerozpustné části, vyčistí se filtrací. Čirý filtrát se postupně vychladí na 10 až 15 °C a tato teplota se udržuje 1 hodinu za občasného zamíchání. Produkt se při ochlazování začíná vylučovat již při 65 °C. Vykrytalovaný produkt se odsaje, promyje dokonale / asi 30 ml / 20% kyselinou chlorovodíkovou, ochlazenou na 15 °C. Dále se zpracovává ještě vlhký produkt. Získaný hydrochlorid ethylesteru kyseliny oxo-

linové je bílá krystalická látka s t.t. 74 až 75 °C / ethanol-ether / .

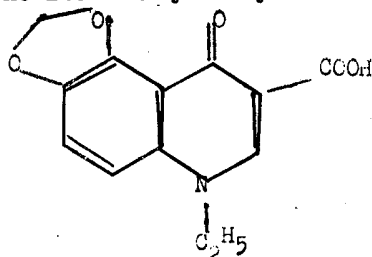
Ještě vlhký produkt se rozpustí ve 170 ml vody a roztok se zneutralizuje 20% roztokem hydroxidu sodného. Při tom se vysráží ethylester kyseliny oxolinové. Dalším přidavkem roztoku hydroxidu sodného se upraví jeho celková koncentrace na 5 až 7 % hmot. Směs se vyhřeje za míchání na 90 až 95 °C, kdy se suspenze rozpustí. V zahřívání se pokračuje ještě 1 hodinu, přidá se 0,3 g aktivního uhlí, míchá se asi 5 minut a zfiltruje se. Z filtrátu se při 25 až 30 °C plyným kysličníkem uhlíčitým vysráží kyselina oxolinová, která se odsaje, dokonale promyje vodou / asi 150 ml / a vysuší při 70 °C. Výtěžek 23,2 g, tj. 86,0 % teorie, vztaženo na výchozí ethylester. Produkt je na základě chromatografie na tenté vrstvě zcela čistý, prostý polohového izomeru vzorce I.

#### Příklad 2

30 g směsi ethylesteru kyseliny oxolinové a jejího izomeru se za varu rozpustí v 90 ml ledové kyseliny octové. V případě, že roztok je zakalen nebo obsahuje nerozpuštěné části, zfiltruje se. Filtrát se ochladí na 20 °C a po 2 hodinách chlazení se za občasného zamíchání vyloučený produkt odsaje a promyje 20 ml kyseliny octové. Ještě vlhký produkt se použije pro další zpracování, které je obdobné jako v příkladu 1. Výtěžek 20,8 g, tj. 77,0 % teorie, vztaženo na výchozí ethylester. Produkt je prostý polohového izomeru.

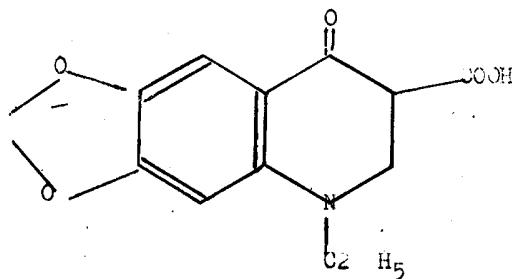
#### PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob oddělování polohového izomeru kyseliny oxolinové vzorce I



/ I /

od kyseliny oxolinové vzorce II



/ II /

vyznačující se tím, že se výchozí směs ethylesteru kyseliny oxolinové a ethylesteru jejího izomeru krystaluje ze zředěné minerální kyseliny, s výhodou z 20% kyseliny chlorovodíkové nebo z alifatické kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku, s výhodou z kyseliny octové, načež se získá čistý ethylester kyseliny oxolinové alkalicky zmýdelní, například působením 5 až 7% roztoku hydroxidu sodného a kyselina oxolinová se izoluje okyselením, například plyným kysličníkem uhlíčitým.