



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑤① Int. Cl.³: C 07 F

9/38

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑪

640 863

⑳ Numero della domanda: 5490/79

㉗ Titolare/Titolari:
Zambon Chimica S.p.A., Lonigo/Vicenza (IT)

㉔ Data di deposito: 12.06.1979

㉓ Priorità: 06.07.1978 IT 25389/78

㉘ Inventore/Inventori:
Mario Portelli, Vicenza (IT)
Giuseppe Cervato, Vicenza (IT)

㉔ Brevetto rilasciato il: 31.01.1984

㉕ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 31.01.1984㉙ Mandatario:
E. Blum & Co., Zürich**㉚ Metodo per la preparazione di sali dell'acido (-)cis-1,2-Epossipropilfosfonico.**

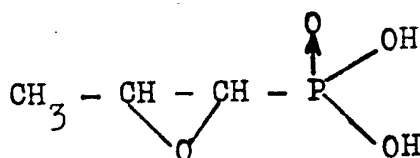
㉛ Procedimento per la preparazione di sali dell'acido (-) cis-1,2-epossipropilfosfonico con basi non tossiche, impiegando d'acido cis-1-propenilfosfonico come materiale di partenza e L(+)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiole (Tiomicamina) come agente per la risoluzione dell'epossiacido racemo.

RIVENDICAZIONE

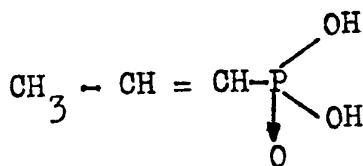
Procedimento per la preparazione di sali dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico con basi non tossiche nel quale processo l'acido cis-1-propenilfosfonico viene ossidato nel corrispondente epossiacido racemo, si aggiunge l'agente risolvente, si alcalinizza la sospensione del sale dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico con l'agente risolvente e dalla soluzione del sale di sodio ottenuta si prepara il sale della base desiderata, caratterizzato dal fatto che l'agente di risoluzione ottica è L(+)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiole.

La presente invenzione si riferisce ad un nuovo metodo di preparazione di sali dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico, antibiotico a largo spettro.

Più particolarmente, la presente invenzione ha per oggetto un metodo per preparare sali dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico (I)



con basi non tossiche, impiegando come materiale di partenza l'acido cis-1-propenilfosfonico



e L(+)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiole (che qui di seguito verrà indicato col nome di Tiomicamina) come agente per la risoluzione dell'eossiacido (I) racemo.

L'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico ed i suoi sali con basi non tossiche sono largamente usati in campo umano e veterinario per inibire lo sviluppo di batteri patogeni gram-positivi e gram-negativi.

La preparazione dell'eossiacido (I) racemo è nota dalla letteratura. È pure noto risolvere l'eossiacido (I) racemo nei suoi isomeri otticamente attivi. L'agente di risoluzione più largamente usato, secondo quanto descritto in letteratura, è la (+)-alfa-fenetilammina.

La Richiedente ha ora sorprendentemente trovato che è possibile usare la Tiomicamina come agente di risoluzione per l'eossiacido racemo (I) ottenendo in tal modo direttamente l'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico.

Inoltre, il metodo della presente invenzione permette un recupero quasi totale della Tiomicamina impiegata (più del 93%).

Secondo il metodo della presente invenzione, l'acido cis-1-propenilfosfonico (II) viene ossidato con H_2O_2 in presenza di tungstato di sodio diidrato operando in soluzione acquosa, nell'eossiacido (I) racemo e, dopo che è stata completamente decomposta l'acqua ossigenata ancora presente, si aggiunge la Tiomicamina.

Dalla sospensione così ottenuta, per alcalinizzazione con NaOH, si ottiene la soluzione del sale sodico dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico dalla quale, con opportuno trattamento si ha il sale della base desiderata.

L'ossidazione dell'acido cis-1-propenilfosfonico nell'eossiacido racemo corrispondente viene effettuata secondo tecniche note, usando come agente di ossidazione acqua ossigenata, in presenza di tungstato di sodio diidrato. Dopo che la reazione di ossidazione è stata completata, è necessario decomporre l'acqua ossigenata ancora presente nella soluzione di reazione, prima di aggiungere la Tiomicamina per evitare che quest'ultima venga ossidata.

Pertanto, terminata l'ossidazione, la soluzione di reazione viene trattata con idrato di idrazina e con quantità catalitica di rame ridotto, a temperatura tra 45° e 50°C: l'acqua ossigenata si decompone rapidamente.

L'aggiunta della Tiomicamina alla soluzione di reazione che contiene l'eossiacido (I) racemo si fa a porzioni, mantenendo il pH al valore di 5-6 mediante aggiunta di un acido.

Gli esempi che seguono sono dati al solo scopo di illustrare la presente invenzione, ma non sono in nessun modo limitativi.

Esempio 1

Preparazione del sale di calcio dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico monoidrato

600 g (4,91 moli) di acido cis-1-propenilfosfonico vengono disciolti in 3500 ml di acqua e la soluzione così ottenuta viene regolata a pH 5,9 con idrato sodico al 30%. Si aggiunge, sotto agitazione, operando a temperatura ambiente, una soluzione di 11,2 g di tungstato di sodio diidrato, 4,8 g di edetato disodico e 53 ml di acqua. Si riscalda la soluzione così ottenuta a 45-50°C e si aggiungono lentamente, sotto agitazione, 620 g (7,3 moli) di acqua ossigenata al 40%. Terminata l'aggiunta si mantiene la soluzione in queste condizioni per un'ora e 30 minuti.

Si versano quindi nella soluzione 3,2 g (0,064 moli) di idrazina idrato e 0,32 g di rame ridotto.

La soluzione, priva di ossidante, viene raffreddata a 20°C, decolorata, filtrata e, sotto agitazione a temperatura ambiente, trattata con 1045 g (4,91 moli) di L(+)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiole (Tiomicamina) e acido cloridrico concentrato.

L'aggiunta della Tiomicamina viene fatta a porzioni alternandola con l'aggiunta di acido cloridrico in modo da mantenere il pH del miscuglio fra 5 e 6; alla fine il pH è 5,8.

Si lascia per un'ora sotto agitazione a temperatura ambiente, si raffredda a 0°C e, dopo due ore, si filtra il precipitato formatosi, si lava con acqua e dalle acque madri per alcalinizzazione si recuperano 265 g di Tiomicamina.

Il precipitato ottenuto come sopra detto e costituito dal sale di Tiomicamina dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico, cristallizzato da alcool isopropilico, viene sospeso in 2700 ml di acqua ed il miscuglio, posto sotto agitazione a temperatura ambiente, viene alcalinizzato con idrato sodico al 10%.

Dopo un'ora, sotto agitazione, si filtra la Tiomicamina presente che seccata pesa 570 g.

Dalla soluzione acquosa, contenente il sale sodico dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico, per trattamento con una soluzione di 760 g (3,47 moli) di cloruro di calcio esaidrato in 760 ml di acqua, precipita il sale di calcio dell'acido (—) cis-1,2-epossipropilfosfonico monoidrato che viene filtrato, lavato con acqua e seccato.

Si ottengono 250 g di prodotto.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6^\circ$ (0,3% H_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18^\circ$ (0,3% H_2O)

Dalle acque madri isopropanoliche di cristallizzazione del sale di Tiomicamina dell'acido (—) cis-1,2-epossipropil-

fosfonico si recuperano per alcalinizzazione, previa distillazione dell'alcool isopropilico, 141 g di Tiomicamina.

Esempio 2

Preparazione del sale di calcio dell'acido (–)cis-1,2-epossipropilfosfonico monoidrato

Operando in maniera analoga a quanto descritto nell'esempio 1 e sostituendo L(–)-treo-1(metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiolo con D(–)-treo-1-(p-metilmercaptofenil)-2-ammino-1,3-propandiolo, si ottengono 245 g di (+)-cis-1,2-epossipropilfosfonato di calcio monoidrato. $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ$ (0,3% H₂O); $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (0,3% H₂O)

Esempio 3

Preparazione del sale disodico dell'acido (–)cis-1,2-epossipropilfosfonico

5 Si lavora come descritto nell'esempio 1 fino a che si ottiene la soluzione acquosa contenente il sale sodico dell'acido (–)cis-1,2-epossipropilfosfonico.

Si regola il pH della soluzione a 8,8 mediante aggiunta di acido acetico; poi si evapora sotto vuoto per ottenere uno
10 sciroppo dal quale per trattamento con alcool etilico si ottiene il sale disodico dell'acido (–)cis-1,2-epossipropilfosfonico.

Il prodotto pesa 285 g.
 $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$ (5% H₂O); $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (5% H₂O)