

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148023 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3023/79

(22) Indleveringsdag: 18 jul 1979

(41) Alm. tilgængelig: 20 jan 1980

(44) Fremlagt: 04 feb 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 19 jul 1978 IT 25853/78

(51) Int.Cl.⁴: C 07 F 9/38
C 07 C 91/10

(71) Ansøger: *ZAMBON S.P.A.; Bresso (Milano), IT.

(72) Opfinder: Darlo *Chiarino; IT, Davide Della *Bella; IT, Vittorio *Ferrari; IT.

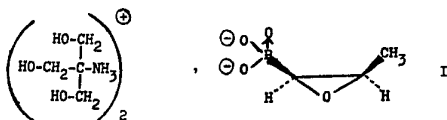
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af bis-
-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propan-
diol)-(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonat

(57) Sammendrag:

3023-79

Bis-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)(2R-cis)-3-methyloxiranyl)-phosphonat med formlen

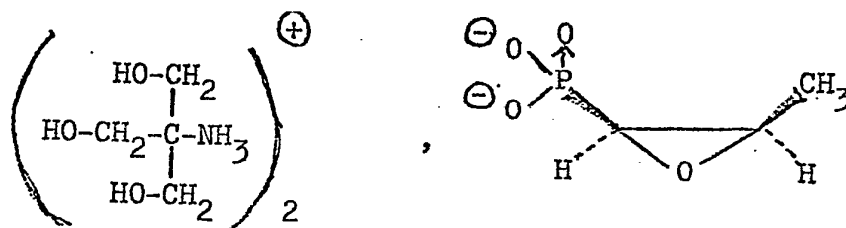


fremstilles ved omætning af (2R-cis)-(3-methyloxiranyl)-phosphonsyre eller et salt heraf med 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propan-diol eller et salt heraf.

Forbindelsen I hæmmer væksten af gram-positive og gram-negative bakterier og udviser særdeles god tolerance og biotilgængelighed.

LN 148023 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af et hidtil ukendt salt af (2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonsyre, nemlig bis-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonat med formlen



(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonsyre, hvis trivialnavn er fosfomycin (Merck Index - 9. udgave-4110), vil i det efterfølgende blive omtalt med dette navn. Fosfomycin-natrium- og -calciumsaltene anvendes i vid udstrækning inden for den humane og veterinære medicin til at hæmme væksten af gram-positive og gram-negative pathogene bakterier.

Der kendes allerede visse aminsalte f.eks. 6-threo-1-phenyl-1,3-dihydroxy-2-propylaminsaltet af fosfomycin (USA patentskrift nr. 3 914 231), der er et antibiotikum med samme virkning og opløselighedsforhold som de gængse salte af fosfomycin.

Det omhandlede fosfomycinsalt bis-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonat udmærker sig ved at have både en betydelig bedre accepterbarhed og biotilgængelighed end fosfomycin-natrium- og -calciumsaltene.

Selv om 2-hydroxymethyl-2-amino-1,3-propandiol-salte (Tham-salte) af visse lægemidler generelt er kendte for at øge disses opløselighed i vand, er det ikke ensbetydende med, at biotilgængeligheden herved forbedres. Hvis sam-

menhængen var så enkel, ville der eksistere en hel række handelstilgængelige Tham-salte af lægemidler, der udviste forbedret biotilgængelighed.

5 Biotilgængeligheden er imidlertid en følge af en hel række parametre og således ikke alene afhængig af vandopløseligheden (se f.eks. A. Valz - P. Martinetto et al., Giornale Italiano di chemioterapia, Vol 26, 1 - 2, Jan. - Dec. 1979, 213 - 217).

10 Det er derfor overraskende af Tham-saltet af fosfomycin udviser en betydelig bedre biotilgængelighed og en forbedret tolerance.

15 Mere specielt har biotilgængeligheden af det omhandlede fosfomycinsalt vist sig at være mindst 200% (dvs. dobbelt så stor) i forhold til biotilgængeligheden af de andre fosfomycinsalte både udtrykt som kumulativ uringenudvindelse af det aktive antibiotikum og udtrykt som arealet under blodniveauet i forhold til tidskurven.

20 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er kendetegnet ved, at (2R-cis)-(3-methyloxiranyl)-phosphonsyren eller et salt heraf omsættes med 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol eller et salt heraf. Fremgangsmåden kan f.eks. bestå i en dobbelt ombytningsreaktion mellem det monohydratiserede calciumsalt af (2R-cis)-(3-methyloxiranyl)-phosphonsyre og oxalatet af 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol.
25

Fremstillingen af det omhandlede salt er illustreret ved følgende eksempel.

EKSEMPEL

Til 105,9 g monohydratiseret calciumsalt af (2R-cis)-(3-

methyloxiranyl)phosphonsyre opslæmmet i 320 ml vand ved 60 °C sættes gradvis under omrøring en opløsning, der består af 145 g 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propan-diol og 49 g oxalsyre i 270 ml vand.

- 5 Opslæmningen afkøles til stuetemperatur, medens man fortsætter med at omrøre i 7 timer.

Efter henstand natten over under omrøring ved 4 °C filtreres suspensionen i vakuum på "Theorite 5" (handelsnavn for Seitz-filtermateriale), og filtratet inddampes
10 til tørhed.

Remanensen behandles med 500 ml absolut ethanol, og der koges med tilbagesvaling under omrøring i 1 time.

Det hvide krystallinske produkt, der udskiller efter afkøling, opsamles ved filtrering i vakuum, og der tør-
15 res i 10 timer ved 60 °C i vakuum.

Der fås på denne måde 185 g bis-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonat.

Smeltepunkt = 146 - 148 °C.

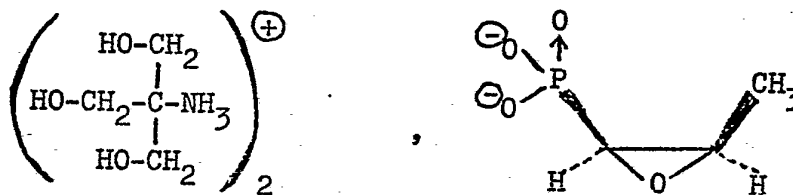
- 20 Elementær analyse gav følgende resultat:

		C	H	N
for $C_{11}H_{29}N_2O_{10}P$	Fundet %	34,55	7,64	7,20
	Beregnet %	34,74	7,69	7,37

$[\alpha]_D^{20} = -3,3^\circ$ (C = 10%).

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af bis-(2-ammonium-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol)(2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonat med formlen



- 5 k e n d e t e g n e t ved, at (2R-cis)-(3-methyloxiranyl)phosphonsyren eller et salt heraf omsættes med 2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol eller et salt heraf.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrifter nr. 2134672, 2205272, 2356421
 GB patent nr. 1238986
 US patent nr. 3914231
 C.A. 82 (1975) 119344 y.