



Республика Таджикистан

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(19) **TJ** (11) **269**

(51) 7 C07D 503/18, A61K 31/42
A61P 31/04

(12) Описание изобретения К ПАТЕНТУ

(21) 97000473

(22) 22.12.95

(31) 9426261.5

(32) 24.12.94

(33) GB

(46) 07.08.2000, Бюл.№2 (18)

(86) PCT/GB 95/03039 (22.12.95)

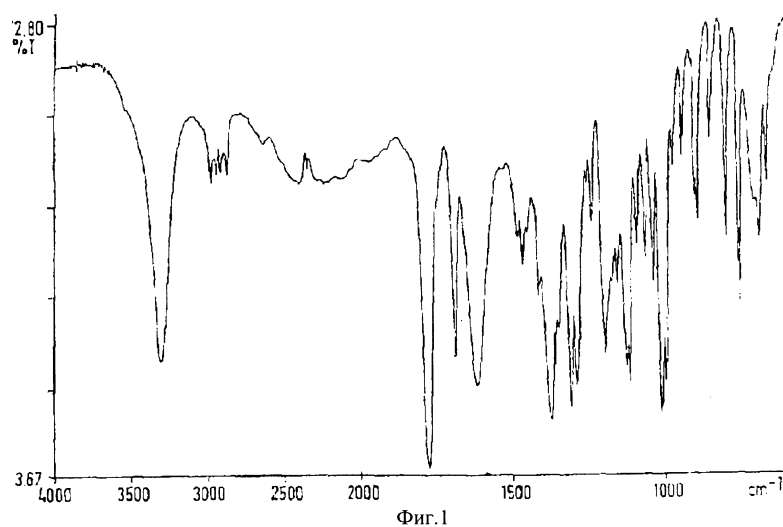
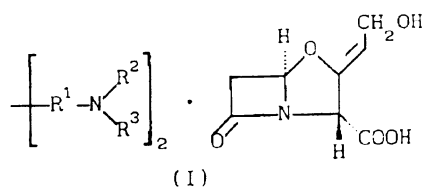
(72) Коллуэрт Джордж Лео (GB)

(71)(73) Сперкорт Лимитед (GB)

(56) SU 645583 A, 30.01.1979. EP 0026044 A1, 01.04.1981. EP 0387178 A1, 12.09.1990. WO 94/21647 A1, 29.09.1990

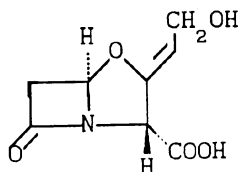
(54) ДИКЛАВУЛАНОВАЯ СОЛЬ ДИАМИНОВОГО ЭФИРА И СПОСОБ ЕЕ ПРИГОТОВЛЕНИЯ

(57) Изобретение относится к диклавулановой соли, образованной клавулановой кислотой и диаминовым эфиром, имеющим формулу (I), описанную в описании, в которой R^1 является C_1 - C_8 -алкиленом, а каждый из радикалов R^2 и R^3 является атомом водорода или C_1 - C_8 -алкилом. Соль получают путем реакции бис (2-диалкиламиноалкилен)эфира или его соли с клавулановой кислотой в органическом растворителе и выделения получившейся соли. Соль клавулановой кислоты формулы (I) может использоваться в качестве промежуточного продукта для приготовления фармацевтически приемлемой соли. 3 с. и 8 з.п. ф-лы, 2 табл., 3 ил.



В изобретении описаны соли clavulanовой кислоты, их приготовление и содержащие их фармацевтические композиции.

Clavulanовая кислота является активной в препаратах антибиотиков, поскольку она ингибирует многие ферменты из группы бета-лактамаз, которые расщепляют бета-лактамное кольцо таких антимикробных агентов, как пенициллины и цефалоспорины. Таким образом, clavulanовая кислота улучшает антибактериальное действие этих антимикробных агентов. Формула clavulanовой кислоты следующая:

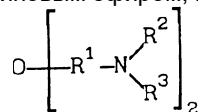


Известен (GB-A-1578739) класс аминовых солей clavulanовой кислоты и способ приготовления clavulanовой кислоты, при котором соли, дающие стабильные фармацевтические композиции, могут быть получены легче, нежели ранее описанные соли clavulanовой кислоты. Описаны также (GB-A-2264944, WO 93/25557, WO 94/22873, EP-A-0026044, EP-A-0387178, EP-A-0562583) другие аминовые соли clavulanовой кислоты.

Обычно подобные аминовые соли clavulanовой кислоты либо не кристаллизуются, либо требуют добавления очень больших количеств растворителя, такого как ацетон, чтобы вызвать кристаллизацию, либо кристаллизуются в форме тонких игольчатых кристаллов, которые с трудом оседают, а также трудны для фильтрации, промывания и сушки.

В связи с этим задачей данного изобретения является устранение подобных трудностей и создание высокостабильной чистой соли clavulanовой кислоты, которая легко кристаллизуется или кристаллизуется в форме розетковидных кристаллов, которые легко фильтруются.

Таким образом, в соответствии с одним из аспектов данного изобретения, предложена clavulanовая соль, образованная clavulanовой кислотой и диаминовым эфиром, имеющим формулу



в которой R¹ является C₁-C₄-алкиленом (термин "алкилен" включает в себя циклоалкилен и замещенный алкилом циклоалкилен); а каждый из радикалов R² и R³ является атомом водорода или C₁-C₈-алкилом (термин "алкил" включает в себя циклоалкил и замещенный алкилом циклоалкил).

Когда R² и R³ представляют собой алкильные группы, предпочтительно, чтобы в них было не более чем по 8 атомов углерода, также предпочтительно, чтобы они были одинаковыми.

Предпочтительно, чтобы R¹ содержал не больше четырех атомов углерода, а группы R² и R³ вместе взятые содержали не более четырех атомов углерода. Наиболее предпочтительным диаминовым эфиром является бис (2-диметиламиноэтил) эфир, преимуществом которого является то, что он образует весьма чистую соль clavulanовой кислоты, которая может быть кристаллизована из водного раствора посредством добавления приемлемого растворителя, например ацетона или изопропанола. Показано, что при использовании бис (2-диметиламиноэтил) эфира кристаллическая моноclavulanовая соль не выделяется, что позволяет удобным образом выделить по сути гомогенную дикlavulanовую соль. Более того, дикlavulanовая соль бис (2-диметиламиноэтил) эфира обычно не образует отчетливых сольватов; это свойство предотвращает какой-либо перенос растворителя, что в значительной степени позволяет избежать загрязнения на каких-либо последующих стадиях обработки.

Описанные в данном изобретении соли сами по себе являются фармацевтически приемлемыми и, вследствие этого, могут быть использованы вместе с носителем, растворителем или эксципиентом в фармацевтическом препарате. В альтернативном случае эти соли могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов в приготовлении последующих фармацевтически приемлемых солей clavulanовой кислоты, таких, например, как калиевая соль, и для приготовления фармацевтических композиций, содержащих подобную соль.

В соответствии со следующим аспектом данного изобретения, предложен способ приготовления диаминоэфирной соли clavulanовой кислоты, описанной выше, состоящий в реакции взаимодействия диаминового эфира с clavulanовой кислотой или ее солью в органическом растворителе и выделении получившейся соли. Предпочтительными органическими растворителями являются алифатический эфир карбоновой кислоты или в существенной степени не смешивающийся с водой алифатический кетон наиболее предпочтительным растворителем является этилацетат. Растворитель также может включать сопутствующий

растворитель, являющийся, например, ацетоном, ацетонитрилом или тетрагидрофураном, преимуществом которых является улучшение показателей кристаллизации и качества полученных солей.

В соответствии со следующим аспектом данного изобретения предложен способ приготовления фармацевтически приемлемой соли клавулановой кислоты, при котором указанную фармацевтически приемлемую соль получают путем превращения соли, полученной способом приготовления диаминоэфирной соли клавулановой кислоты, описанным выше (т.е. путем превращения диаминоэфирной соли клавулановой кислоты, описанной выше).

В соответствии с дальнейшим аспектом данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически приемлемую соль клавулановой кислоты, полученную по существу вышеописанным способом. Предпочтительно, чтобы подобная композиция также содержала бета-лактамный антибиотик. Таким образом, эффективность бета-лактамного антибиотика сохраняется при применении совместно с фармацевтически приемлемой солью, описанной в данном изобретении. Обычно используемые антибиотики могут представлять собой пенициллин и/или цефалоспорины.

В соответствии с дальнейшим аспектом данного изобретения предложен способ приготовления диаминоэфирной соли клавулановой кислоты в основном в форме розетковидных кристаллов, при котором готовят практически безводный раствор клавулановой кислоты или ее соли в органическом растворителе, причем температуру раствора поддерживают приблизительно между 0 и 15°C, предпочтительно ниже 10°C, и указанную клавулановую кислоту или ее соль подвергают взаимодействию с диаминовым эфиром в органическом растворителе. Преимуществом данного способа является то, что он обеспечивает кристаллизацию диаминовой соли клавулановой кислоты в основном в форме розетковидных кристаллов, то есть нескольких игольчатых кристаллов, исходящих из одного ядра кристаллизации. Полагают, что это уникальное свойство данной аминокислотной соли, такой характер кристаллизации раньше не был описан ни для какой аминокислотной соли клавулановой кислоты. Такой характер кристаллизации дает значительные преимущества, поскольку подобные кристаллы быстро оседают в растворителе, могут быть быстро отфильтрованы и промыты и, будучи высушенными, образуют наиболее удобный в обращении продукт.

Предпочтительными органическими растворителями являются алифатический эфир карбоновой кислоты или в существенной степени не смешивающийся с водой алифатический кетон; наиболее предпочтительным растворителем является этилацетат. Растворитель также может включать сопутствующий растворитель, являющийся, например, ацетоном, ацетонитрилом или тетрагидрофураном, преимуществом которого является улучшение показателей кристаллизации и качества полученных солей.

Из научной литературы хорошо известно, что некоторые аминокислотные соли клавулановой кислоты образуют гидраты и сольваты. Как правило, подобные соединения трудноопределимы и имеют варьирующий состав. Кроме того, в ряде случаев для подтверждения их существования необходимо прибегнуть к условиям, которые обычно не применяются в процессе получения и очистки клавулановой кислоты. В любом случае образование сольватов может представлять собой значительное неудобство из-за неизбежного переноса растворителя в последующие стадии обработки. Диаминоэфирные соли клавулановой кислоты, как правило, не образуют сольватов с растворителями, обычно используемыми при выделении и очистке клавулановой кислоты. Однако их существование в качестве временных или содержащихся в низкой концентрации промежуточных продуктов, в которых растворитель является слабо связанным, не может быть полностью исключено. В связи с этим диаминоэфирные соли клавулановой кислоты, в которых присутствуют небольшие количества растворителей или воды, должны считаться входящими в состав данного изобретения.

Данное изобретение может быть более отчетливо разъяснено посредством нижеследующих примеров, приведенных исключительно с целью иллюстрации; в этих примерах будут иметь место ссылки на фиг. 1-3, на которых:

фиг. 1 представляет собой инфракрасный спектр кристаллического продукта Примера 1;

фиг. 2 показывает форму кристаллов, полученных в Примере 1;

фиг. 3 показывает розетковидные кристаллы, полученные в Примере 2.

Пример 1.

Приготовление диклавулановой соли бис(2-диметиламиноэтил) эфира.

Обработанный сульфатом магния и обесцвечивающим углем раствор клавулановой кислоты в этилацетате был приготовлен известным способом. К 100 мл данного раствора, содержащего 3% в/о клавулановой кислоты, добавили 100 мл ацетона и получившуюся смесь перемешали при комнатной температуре. Затем медленно, при продолжающемся перемешивании добавляли раствор 2 г бис (2-диметиламиноэтил) эфира (имеющийся в продаже под названием "Jeffcat ZF-20") в 8 мл ацетона до момента, когда раствор помутнел вследствие образования мелкодисперсной суспензии масляных капелек. Небольшое количество этой суспензии было перенесено в пробирку, после чего добавляли некоторый избыток амина, а затем ацетон до момента, когда суспензия станет прозрачной. Через некоторое время наблюдалось образование кристаллов. Данная взвесь кристаллов была добавлена к исходной смеси в качестве ядер кристаллизации, вслед за чем продолжалось добавление остающегося раствора амина. Кристаллизация

смеси была завершена посредством перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин и при температуре 0-3°C в течение последующих двух часов. Белый кристаллический продукт был затем отфильтрован, промыт небольшим количеством ацетона и высушен в вакууме в течение ночи с получением 3,5 г соли (выход 83%). Форма полученных кристаллов показана на фиг. 2, являющейся фотомикрографией группы кристаллов с увеличением в 100 раз.

Анализ полученного кристаллического продукта дал следующие результаты:

Рассчитано, %: C 51,61; H 6,86; N 10,03;

Найдено, %: C 51,79; H 6,85; N 10,09.

Точка плавления (С) 152-154°C. Плавление сопровождается разложением. FT-Инфракрасный спектр показан на фиг.1.

Пример 2.

Приготовление диклавулановой соли бис(2-диметиламиноэтил) эфира в форме розетковидных кристаллов.

Обработанный обесцвечивающим углем раствор клавулановой кислоты (содержание клавулановой кислоты 0,25%) в/о) в этилацетате был приготовлен обычным способом. 1 л данного раствора был уменьшен в объеме до 100 мл посредством использования роторного испарителя. К получившемуся раствору добавили 100 мл ацетона (содержание воды меньше 0,2 об.%) и получившуюся смесь перемешали при температуре от 5 до 10°C. Затем быстро, с активным перемешиванием, добавили 1,5 г бис(2-диметиламиноэтил) эфира в 6 мл ацетона. Происходило быстрое образование кристаллов, после чего скорость перемешивания была снижена до минимальной необходимой. Кристаллизация смеси была завершена посредством перемешивания при температуре 5-10°C в течение 30 минут и при температуре 0-3°C в течение последующих 2 часов. Белый кристаллический продукт, представляющий собой густую смесь розетковидных и игольчатых кристаллов, был затем отфильтрован, промыт небольшим количеством ацетона и высушен в вакууме в течение ночи с получением 2,8 г соли (выход 80%). Форма полученных кристаллов показана на фиг. 2, являющейся фотомикрографией группы кристаллов с увеличением в 100 раз.

Пример 3.

Приготовление калиевой соли клавулановой кислоты.

1,0 г диклавулановой соли бис(2-диметиламиноэтил) эфира был растворен в 75 мл изопропанола, содержащего 2,2 об.%) воды при комнатной температуре с постоянным перемешиванием. К получившемуся раствору добавили 2,5 мл 2N раствора 2-этилгексаноата калия в изопропаноле с постоянным перемешиванием. По завершении этого добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и при температуре 0-3°C в течение последующих двух часов. Получившийся продукт был затем отфильтрован, промыт изопропанолом и ацетоном и высушен в вакууме в течение ночи с получением 0,64 г соли (выход 75%,).

Пример 4.

Приготовление диклавулановой соли 1,5-диамино-3-оксапентана.

Этилацетатный экстракт клавулановой кислоты, содержащий 2,5 мас./об.%) клавулановой кислоты получали традиционным способом. Этот раствор последовательно обрабатывали сульфатом магния и обесцвечивающим (активированным) углем, а затем фильтровали. К одному объему полученного раствора добавляли три объема изопропанола. При перемешивании добавляли 1,2 эквивалента 1,5-диамино-3-оксапентана ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) с получением первоначально прозрачного раствора. После перемешивания в течение 2-3 минут раствор становился мутным. В результате выдерживания в течение ночи в холодильнике при 4°C диклавулановая соль 1,5-диамино-3-оксапентана осаждалась в виде микрокристаллов.

Данные по токсичности соединений по изобретению.

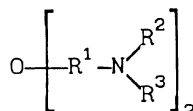
В качестве характеристики токсичности соединений по изобретению используется средняя летальная доза (LD_{50}), т.е. доза вещества, при которой погибает 50% подвергшихся воздействию.

Характеристики токсичности диклавулановой соли бис (2-диметиламиноэтил) эфира приведены в таблице 1.

Характеристики токсичности клавуланата калия приведены в таблице 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соль клавуланата, образованная клавулановой кислотой и диаминовым эфиром, имеющим формулу



в которой R¹ является C₁-C₄-алкиленом, а каждый из радикалов R² и R³ является атомом водорода или C₁-C₈-алкилом.

2. Соль по п.1, **отличающаяся тем, что** R² и R³ вместе содержат не более 4 атомов углерода.

3. Соль по п.1 или 2, **отличающаяся тем, что** диаминовый эфир представляет собой бис(2-диметиламиноэтиловый) эфир.

4. Способ приготовления соли клавулановой кислоты по любому из пп.1 - 3, **отличающийся тем, что** соответствующий диаминовый эфир подвергают взаимодействию с клавулановой кислотой или ее солью в органическом растворителе и выделяют получившуюся соль.

5. Способ по п.4, приготовления соли клавулановой кислоты по любому из пп.1 - 3 в основном в форме розетковидных кристаллов, при котором готовят практически безводный раствор клавулановой кислоты или ее соли в органическом растворителе, причем раствор поддерживают при температуре 0 - 15°C, и соответствующий диаминовый эфир подвергают взаимодействию с клавулановой кислотой или ее солью в указанном органическом растворителе.

6. Способ по п.5, **отличающийся тем, что** температуру раствора поддерживают на уровне ниже 10°C.

7. Способ по любому из пп.4 - 6, **отличающийся тем, что** органическими растворителями являются алифатический эфир карбоновой кислоты или в существенной степени не смешивающийся с водой алифатический кетон.

8. Способ по п.7, **отличающийся тем, что** эфир карбоновой кислоты представляет собой этилацетат.

9. Способ по любому из пп.4 - 8, **отличающийся тем, что** растворитель дополнительно содержит сопутствующий растворитель.

10. Способ по п.9, **отличающийся тем, что** сопутствующий растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил или тетрагидрофуран.

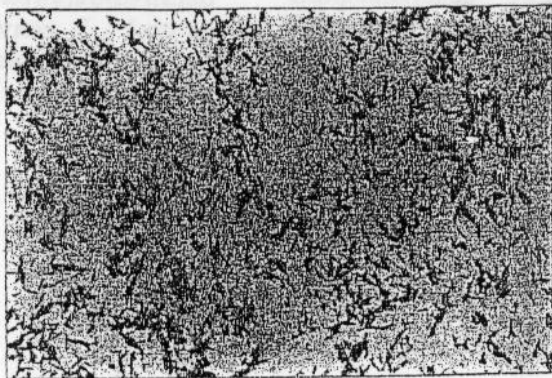
11. Способ приготовления фармацевтически приемлемой соли клавулановой кислоты, **отличающийся тем, что** соль по любому из пп.1 - 3, полученную способом по любому из пп.4 - 10, переводят в фармацевтически приемлемую соль.

Таблица 1

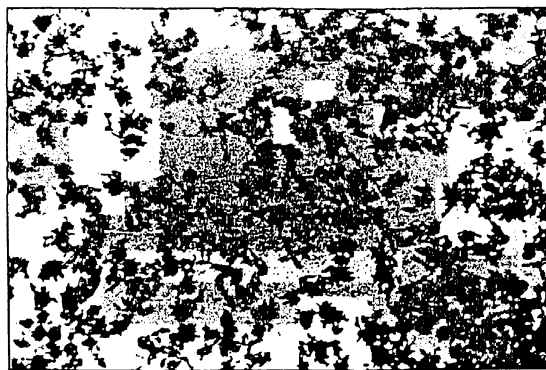
Путь введения	Организм	Доза LD ₅₀
пероральный	крыса	1070(мг/кг)
чрескожный	кролик	280(мкл/кг)

Таблица 2

Путь введения	Организм	Доза LD ₅₀
пероральный	крыса	7936 (мг/кг)
внутрибрюшинный	крыса	1399 (мг/кг)
подкожный	крыса	1398 (мг/кг)
внутривенный	крыса	326 (мг/кг)
внутримышечный	крыса	1680 (мг/кг)
пероральный	мышь	4526 (мг/кг)
внутрибрюшинный	мышь	1531 (мг/кг)
подкожный	мышь	2185 (мг/кг)
внутривенный	мышь	348 (мг/кг)
внутримышечный	мышь	>2(г/кг)



Фиг.2



Фиг.3