



11

Offenlegungsschrift 25 21 895

21

Aktenzeichen: P 25 21 895.5

22

Anmeldetag: 16. 5. 75

43

Offenlegungstag: 8. 4. 76

30

Unionspriorität:

32 33 31

16. 5. 74 Jugoslawien P 1352-74

54

Bezeichnung: α -Amino-2-adamantylelessigsäure und Verfahren zu ihrer Herstellung

71

Anmelder: Pliva Pharmazeutische und Chemische Fabrik, Zagreb (Jugoslawien)

74

Vertreter: Dittmann, O., Dr.; Schiff, K. L.; Fünér, A.v., Dr.; Strehl, P., Dipl.-Ing.;
Schübel-Hopf, U., Dr.; Ebbinghaus, D., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte,
8000 München

72

Erfinder: Hromadko, Sonja, Dr.-Ing., Zagreb (Jugoslawien)

56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

DT-OS 17 68 193

US 33 25 478

US 36 41 129

US-Z: Chem. Abstr. 76, 1972, 140 502

PATENTANWÄLTE

DR. O. DITTMANN
K. L. SCHIFF
DR. A. v. FÜNER
DIPL. ING. P. STREHL
DR. U. SCHÜBEL-HOPF
DIPL. ING. D. EBBINGHAUS

D-8 MÜNCHEN 90 2521895
MARIAHILFPLATZ 2 & 3

POSTADRESSE
D-8 MÜNCHEN 95
POSTFACH 95 0160
TELEFON (089) 48 20 54
TELEGR. AUROMARCPAT MÜNCHEN
TELEX 5-23565 AURO D

16. Mai 1975

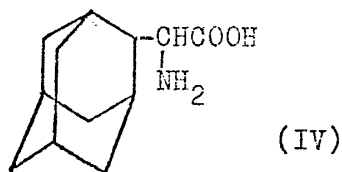
PLIVA Pharmazeutische und
Chemische Fabrik
Z a g r e b , Jugoslawien

DA-16 198

Priorität : 16. Mai 1974, Jugoslawien, P 1352/74

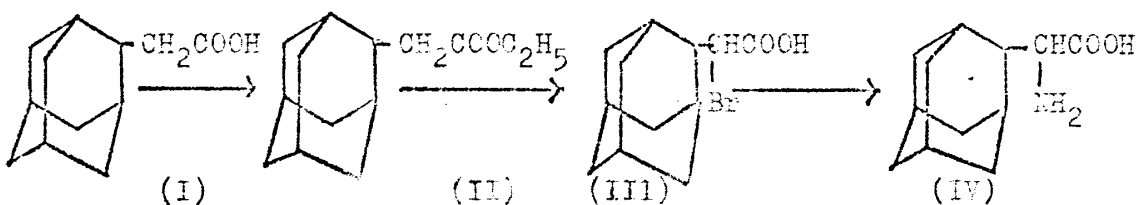
α -Amino-2-adamantylessigsäure und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft eine neue Substanz, α -Amino-2-adamantylessigsäure, und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Diese Verbindung kann durch die nachstehende Formel (IV) dargestellt werden.



Die Verbindung ist in der Literatur nicht beschrieben. Ihr kommt als einer Aminosäure, im vorliegenden Falle als in α -Stellung durch Adamantan substituiertem Glycin, eine mannigfaltige Verwendbarkeit als Ausgangsprodukt zur organischen Synthese und zur Herstellung von Arzneimitteln zu, insbesondere zur Herstellung eines Penicillins.

Die Herstellung der angeführten α -Amino-2-adamantylessigsäure wird erfindungsgemäß durch das folgende Reaktionsschema erläutert:



609815/1288

Es wurde gefunden, daß die 2-Adamantylelessigsäure (I) in absolutem Äthanol in Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure in einen 2-Adamantylelessigsäure-äthylester (II) überführt wird. Ferner wurde gefunden, daß aus dem 2-Adamantylelessigsäure-äthylester durch die Umsetzung mit Brom in Anwesenheit von rotem Phosphor die α -Brom-2-adamantylelessigsäure (III) hergestellt werden kann, und anschließend durch die Reaktion dieser Säure mit flüssigem Ammoniak die angeführte α -Amino-2-adamantylelessigsäure hergestellt werden kann.

Erfindungsgemäß wird derart verfahren, daß durch Erhitzen von 2-Adamantylelessigsäure in absolutem Äthanol in Anwesenheit von konzentrierter Schwefelsäure auf Siedetemperatur im Laufe von 24 Stunden der 2-Adamantylelessigsäure-äthylester erhalten wird; durch die Umsetzung dieses Esters mit Brom in Anwesenheit von rotem Phosphor und nach der Behandlung des Reaktionsgemisches mit Wasser wird die α -Bromadamantylelessigsäure isoliert, aus welcher durch die Reaktion mit flüssigem Ammoniak in Methanol in einer zugeschmolzenen Ampulle in 100 Stunden die α -Amino-2-adamantylelessigsäure erhalten wird.

Die erfindungsgemäße Verbindung, 2-Adamantylelessigsäure, eignet sich zur Herstellung von α -Amino-2-adamantyl-penicillin, welches anstelle der bisher bekannten Penicilline eingesetzt werden kann, wenn Resistenzen gegen diese ausgebildet worden sind. Zur Herstellung des neuen Penicillins, α -Amino-2-adamantyl-penicillin, wird 2-Adamantylelessigsäure in üblicher Weise in das Säurechlorid übergeführt und danach in Form ihres Hydrochlorids mit 6-Aminopenicillansäure in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt.

Die Umwandlung von α -Amino-2-adamantylelessigsäure in α -Amino-2-adamantyl-penicillin kann nach dem Verfahren erfolgen, das in der jugoslawischen Patentanmeldung P 31 13/74 beschrieben ist. Danach wird α -Amino-2-adamantylelessigsäure in üblicher Weise in ihr Säurechlorid übergeführt. Das Hydrochlorid des α -Amino-2-adamantyl-acetylchlorid wird danach mit einer Lösung des Trimethylsilylestere von 6-Aminopenicillansäure in Methylchlorid umgesetzt.

609815/1288

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1

2-Adamantyllessigsäure-äthylester

Ein Gemisch von 2 g (0,01 Mol) 2-Adamantyllessigsäure, 5 ml absolutem Äthanol und 0,1 ml konzentrierter Schwefelsäure wird 15 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation entfernt, und der ölige Rückstand mit 10-%-iger Natronlauge behandelt. Anschließend wird das Produkt mit Äther extrahiert, der Extrakt mit Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Es wird der rohe 2-Adamantyllessigsäure-äthylester, welcher einer Niederdruckdestillation unterworfen wird, erhalten. Kp_{12} 152° C.

Beispiel 2

α -Brom-2-adamantyllessigsäure

Ein Gemisch von 2,23 g (0,02 Mol) 2-Adamantyl-äthylacetat und 0,5 g rotem Phosphor wird auf 50° C erhitzt und anschließend mit 4,5 g (0,028 Mol) Brom tropfenweise versetzt. Dabei steigt die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 70° C und wenn sie wieder auf 50° C sinkt, werden noch 4,5 g (0,028 Mol) Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden auf 100° C erhitzt und anschließend tropfenweise mit Wasser auf etwas Natriumbisulfit versetzt. Das Produkt wird mit Äther extrahiert und nach der Trocknung mit Magnesiumsulfat wird der Äther abdestilliert. Der gewonnene Rückstand wird mit einer geringen Menge Benzol versetzt. Die unlöslichen Kristalle der α -Brom-2-adamantyllessigsäure werden abgesaugt und durch Kristallisierung aus einem Methanol-Wasser-Gemisch gereinigt. Fp 184° C.

200815/1200

Beispiel 3 α -amino-2-adamantylelessigsäure

Ein Gemisch aus 1,36 g (0,005 Mol) α -Brom-2-adamantylelessigsäure und 6 ml Methanol wird auf -50° C gekühlt und bei dieser Temperatur wird etwa 5 ml flüssiges Ammoniak eingeleitet. Die Ampulle wird zugeschmolzen und 100 Stunden bei Raumtemperatur stengelassen; anschließend wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt und der erhaltene kristalline Rückstand mit Wasser versetzt. Die Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Es wird die α -Amino-2-adamantylelessigsäure, welche aus der salzsauren Lösung durch Zusatz von 0,1 N Natronlauge bis zu einem pH-Wert von 5,6 umgefällt wird, erhalten.
Fp. 258 - 260° C.

609815/1200

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.